



**MARIANA PINTO
CAÇOILLO**

**Caracterização estatística de doentes com enfarte
agudo do miocárdio sem obstrução das artérias
coronárias**



**MARIANA PINTO
CAÇOILLO**

**Caracterização estatística de doentes com enfarte
agudo do miocárdio sem obstrução das artérias
coronárias**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Matemática e Aplicações, realizada sob a orientação científica da Professora Doutora Vera Mónica Almeida Afreixo, Professora Auxiliar do Departamento de Matemática da Universidade de Aveiro e do Doutor José Mesquita Bastos, médico cardiologista do CHBV- Aveiro e Professor Adjunto Convidado da Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro.

Dedico este trabalho às minhas filhas, por gostarem de mim como sou e por tornarem os meus dias muito mais felizes.

o júri

presidente

Professor Doutor Pedro Filipe Pessoa Macedo
Professor Auxiliar da Universidade de Aveiro

Doutor Bruno Miguel Alves Fernandes do Gago
Professor Auxiliar Convidado da Universidade de Aveiro

Professora Doutora Vera Mónica Almeida Afreixo
Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro

agradecimentos

A realização desta dissertação de mestrado não teria sido possível sem os importantes apoios e incentivos recebidos ao longo de todo o seu desenvolvimento, pelos quais serei eternamente grata.

À Professora Doutora Vera Afreixo, orientadora da dissertação, por acreditar em mim desde o início, pelo constante incentivo, pela disponibilidade, apoio e ajuda na resolução de problemas que foram surgido ao longo do trabalho.

Ao Dr. Mesquita Bastos, médico cardiologista do CHBV e orientador da dissertação pela disponibilidade, apoio e partilha de saberes que tanto contribuíram para a escrita deste trabalho.

Ao Dr. Pedro Carvalho, médico interno da especialidade de cardiologia do CHBV pela formulação das questões que constituíram motivação e ponto de partida para o presente estudo, pela disponibilidade e partilha de saberes que me ajudaram na realização deste trabalho.

À Dra Raquel Ferreira, médica cardiologista do CHBV pela disponibilização da sua base de dados que permitiu a realização do estudo.

Aos meus pais, pelo amor incondicional, por me ajudarem a crescer e a tornar naquilo que sou, pela paciência, por acreditarem sempre em mim e por toda a ajuda que me permitiu a concretização deste trabalho.

À minha irmã, eterna amiga e confidente, por nunca deixar de me ouvir e apoiar e estar sempre presente.

Ao meu marido, pela paciência, por suportar a minha “ausência” e por cuidar das nossas filhas.

A todos, eu dedico um profundo obrigada!

palavras-chave

testes não paramétricos, curva ROC, análise de sobrevivência, modelo de regressão logística, MINOCA, síndrome coronário agudo, score de GRACE, troponina, eletrocardiograma

resumo

O conceito de MINOCA tem vindo a ser estudado e foi introduzido para definir um doente com sintomas e alterações eletrocardiográficas típicas de enfarte agudo do miocárdio que, no entanto, não apresenta doença coronária obstrutiva clinicamente significativa.

O presente estudo tem como principal objetivo caracterizar os doentes com MINOCA e identificar as principais características diferenciadoras deste grupo, do grupo de doentes com verdadeiro síndrome coronário agudo (grupo de controlo). Nesta dissertação apresenta-se uma comparação entre os dois grupos e uma caracterização do grupo MINOCA, através de testes estatísticos, análise de sobrevivência, construção de curvas ROC e regressão logística.

Este estudo evidencia um conjunto de variáveis com diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, sendo indicador da possibilidade de se criar um índice para auxiliar no diagnóstico de casos de MINOCA.

Para este estudo foi utilizada uma base de dados constituída por dados de processos de 464 pacientes, dos quais 67 cumpriam os critérios de inclusão para MINOCAS (correspondentes a doentes internados entre 1 de janeiro de 2014 e 1 de dezembro de 2017) e 397 que cumpriam os critérios de inclusão para síndrome coronário agudo (correspondentes a doentes internados entre 1 de agosto de 2010 e 31 de julho de 2012).

keywords

non-parametric tests, ROC curve, survival analysis, logistic regression model, MINOCA, acute coronary syndrome, score de GRACE, troponin, electrocardiogram

abstract

The concept of MINOCA has been studied and was introduced to define a patient with symptoms and electrocardiographic changes typical of acute myocardial infarction that does not present with clinically significant obstructive coronary disease.

The present study has, as main objective, to characterize patients with MINOCA and to identify the main differentiating characteristics of this group of patients with a true acute coronary syndrome (control group). This dissertation presents a comparison between the two groups and a characterization of the MINOCA group, through statistical tests, survival analysis, ROC curve construction and logistic regression.

This study shows a set of variables with statistically significant differences between the two groups, indicating the possibility of creating an index to aid in the diagnosis of MINOCA cases.

In order to perform this study, a database was used consisting of 464 patients, of whom 67 fulfill the inclusion criteria for MINOCAS (corresponding to patients hospitalized between January 1st, 2014 and December 1st, 2017) and 397 who fulfilled the inclusion criteria for SCA (corresponding to patients hospitalized between August 1st, 2010 and July 31st, 2012).

Índice

Abreviaturas.....	ii
Tabelas.....	iv
Figuras	v
Introdução	1
1. MINOCAs.....	3
1.1 INTRODUÇÃO.....	3
1.2 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS MINOCAS E DO GRUPO DE CONTROLO.....	3
1.3 MOTIVAÇÃO	8
2. Base de Dados.....	9
2.1 VARIÁVEIS.....	9
2.2 EVENTOS.....	15
3. Métodos de Análise Estatística	16
3.1 TESTES DE HIPÓTESES	16
3.2 MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA	18
3.3 CURVA ROC	19
3.4 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA.....	20
4. Resultados Experimentais.....	22
4.1 MINOCAS VS GRUPO DE CONTROLO	23
4.1.1 COMPARAÇÃO ENTRE MINOCAS E GRUPO DE CONTROLO RELATIVAMENTE ÀS VARIÁVEIS.....	23
4.1.2 COMPARAÇÃO ENTRE MINOCAS E GRUPO DE CONTROLO RELATIVAMENTE À OCORRÊNCIA DE DESFECHO	33
4.2 MINOCAS	38
4.2.1 ASSOCIAÇÃO ENTRE MEIOS COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO E OCORRÊNCIA DE DESFECHO	38
4.2.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR TRADICIONAL E OCORRÊNCIA DE DESFECHO	43
4.2.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE DIAGNÓSTICO DEFINITIVO E MELHORIA NO PROGNÓSTICO	50
4.2.5 ASSOCIAÇÃO ENTRE A MEDICAÇÃO APÓS A ALTA E IMPACTO NO PROGNÓSTICO	51
4.2.6 ASSOCIAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES DA CONTRACTILIDADE SEGMENTAR INICIAL OU POSTERIOR	54
4.2.7 ASSOCIAÇÃO ENTRE FEVE INICIAL OU FEVE POSTERIOR	55
4.2.8 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS DOENTES QUE RECUPERAM AS FUNÇÕES NO SEGUIMENTO E O PROGNÓSTICO	55
4.2.8.1 ALTERAÇÕES DA CONTRACTILIDADE SEGMENTAR	56
4.2.8.2 FEVE.....	58
5. Conclusões.....	60
Bibliografia.....	64

Abreviaturas

AI	Angina Instável
AVC	Acidentes Vasculares Cerebrais
CHBV	Centro Hospital Baixo Vouga
DAP	Doença Arterial Periférica
DAC	Doença Arterial Coronária
DCV	Doença cardiovascular
DP	Desvio Padrão
DM	Diabetes mellitus
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
EAMCST	Enfarte agudo do miocárdio com supradesnívelamento ST
EAMSST	Enfarte agudo do miocárdio sem supradesnívelamento ST
EcoTT	Ecocardiograma transtorácico
ECG	Eletrocardiograma
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
KS	<i>Kolmogorov-Smirnov</i>
FA	Fibrilhação Auricular
FC	Frequência Cardíaca
GRACE	<i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>
HTA	Hipertensão arterial
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i>
MACE	<i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>
MINOCA	<i>Myocardial Infarction with non-obstructive coronary arteries</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
SAOS	Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
SCA	Síndrome Coronário Agudo

SPSS® ----- *Statistical Package for the Social Sciences*

SU ----- Serviço de Urgência

UA ----- Universidade de Aveiro

VVC ----- Via Verde Coronária

Tabelas

Tabela 1 - Comparação de MINOCAs e grupo de controlo para variáveis quantitativas -----	24
Tabela 2 - Comparação de MINOCAs e grupo de controlo para variáveis qualitativas-----	25
Tabela 3 - Comparação dos tempos médios de sobrevivência nos dois grupos -----	35
Tabela 4 - Associação da ocorrência de desfecho pior e os meios complementares de diagnóstico obtido pela análise univariada-----	38
Tabela 5 – Associação entre ocorrência de desfecho pior e meios complementares de diagnóstico obtido modelo de regressão logística múltipla -----	42
Tabela 6 - Associação entre desfecho pior e fatores de risco cardiovascular tradicional obtido pela análise univariada-----	45
Tabela 7 - Associação entre ocorrência de desfecho pior e fatores de risco cardiovascular tradicional obtida pelo modelo de regressão logística múltipla -----	47
Tabela 8 - Associação entre score de GRACE e a ocorrência de desfecho pior-----	48
Tabela 9 – Percentagem de ocorrência de desfecho pior conhecido o Diagnóstico Definitivo e associação entre diagnóstico definitivo e ocorrência de desfecho pior -----	50
Tabela 10 - Percentagens de ocorrência de desfecho com recurso à toma de cada classe farmacológica e associação entre a classe farmacológica e ocorrência de desfecho pior-----	52
Tabela 11 - Associação entre ocorrência de desfecho pior e à toma de cada classe farmacológica obtido pelo modelo de regressão logística múltipla -----	53
Tabela 12 - Associação entre alterações da contractilidade segmentar inicial e posterior-----	54
Tabela 13 - Associação entre FEVE inicial e posterior-----	55
Tabela 14 - Associação entre alterações da contractilidade segmentar posterior e ocorrência de evento ----	57
Tabela 15 - Associação entre FEVE posterior e ocorrência de evento-----	59

Figuras

Figura 1 - Etapas da formação de placa aterosclerótica-----	4
Figura 2 – Esquema representativo dos procedimentos no diagnóstico de suspeição de SCA -----	6
Figura 3 - Caixa de bigodes comparativa das idades entre MINOCAs e grupo de controlo-----	23
Figura 4 - Gráfico de barras comparativo do género entre MINOCAs e grupo de controlo-----	26
Figura 5 - Caixa de bigodes comparativa da duração de internamento nos MINOCAs e grupo de controlo--	27
Figura 6 - Caixa de bigodes comparativa dos níveis de troponina entre MINOCAs e grupo de controlo -----	27
Figura 7 - Caixa de bigodes comparativa da PA sistólica entre MINOCAs e grupo de controlo-----	28
Figura 8 - Caixa de bigodes comparativa da FC entre MINOCAs e grupo de controlo-----	28
Figura 9 - Caixa de bigodes comparativa dos níveis de creatinina entre MINOCAs e grupo de controlo -----	29
Figura 10 - Caixa de bigodes comparativa do valor do score de GRACE entre MINOCAs e grupo de controlo -----	29
Figura 11 - Gráfico de barras comparativo de hábitos tabágicos entre MINOCAs e grupo de controlo-----	30
Figura 12 - Gráfico de barras comparativo de DM entre MINOCAs e grupo de controlo-----	31
Figura 13 - Gráfico de barras comparativo das alterações da contractilidade segmentar entre MINOCAs e grupo de controlo-----	31
Figura 14 - Gráfico de barras comparativo da dislipidemia entre MINOCAs e grupo de controlo -----	32
Figura 15 - Gráfico de barras comparativo do diagnóstico de admissão entre MINOCAs e grupo de controlo -----	32
Figura 16 - Gráfico de barras comparativo da classificação de Killip entre MINOCAs e grupo de controlo ---	33
Figura 17 - Gráfico de barras comparativo da ocorrência de MACE entre MINOCAs e grupo de controlo ----	34
Figura 18 - Gráfico comparativo de ocorrência de mortalidade entre MINOCAs e grupo de controlo -----	34
Figura 19 - Gráfico de sobrevivência de Kaplan-Meier relativo à ocorrência de MACE-----	36
Figura 20 - Gráfico de sobrevivência de Kaplan-Meier relativo à ocorrência de mortalidade -----	37
Figura 21 - Gráfico de sobrevivência de Kaplan-Meier relativo à ocorrência de hospitalização-----	37
Figura 22 - Caixa de bigodes da associação da creatinina com ocorrência de MACE-----	39
Figura 23 - Caixa de bigodes da associação da creatinina com ocorrência de pelo menos um desfecho pior	39

Figura 24 - Curva ROC da associação da creatinina com ocorrência de MACE -----	40
Figura 25 - Curva ROC da associação da creatinina com a ocorrência de pelo menos um desfecho pior-----	40
Figura 26 - Gráfico de barras da associação de doentes hospitalizados que apresentam alterações isquêmicas -----	41
Figura 27 - Gráfico de barras que traduz a associação entre mortalidade e FA-----	44
Figura 28 - Gráfico de barras que traduz a associação entre mortalidade e insuficiência cardíaca -----	44
Figura 29 - Caixa de bigodes da associação do score de GRACE e ocorrência de MACE -----	48
Figura 30 - Caixa de bigodes da associação do score de GRACE e ocorrência de mortalidade -----	49
Figura 31 - Curva ROC da associação entre score de GRACE e ocorrência de MACE -----	49
Figura 32 - Curva ROC da associação entre score de GRACE e ocorrência de mortalidade -----	50
Figura 33 - Gráfico de barras comparativo das alterações da contractilidade segmentar inicial e posterior -	54
Figura 34 - Gráfico de barras que traduz a associação entre ocorrência de MACE e alterações da contractilidade segmentar posterior -----	56

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de mortalidade na Europa e no mundo. Segundo a World Health Organization (WHO) morrem, por ano, 17,9 milhões de pessoas em todo o mundo, o que representa cerca de 31% da mortalidade global [1].

Em Portugal, segundo estudos efetuados pelo Instituto Nacional de Estatística (INE) no ano de 2016, cerca de 29,6% dos óbitos devem-se a doenças do aparelho circulatório, com principal destaque para acidentes vasculares cerebrais (AVC), como 1ª causa e doença isquémica do coração (também conhecida por doença arterial coronária (DAC)), com enfarte agudo do miocárdio (EAM) como 2ª causa. [2].

Como tal, constituem uma fonte de interesse de investigação e são efetuados estudos aprofundados, com vista a uma melhoria na abordagem e orientação clínica destes pacientes.

Nesse sentido, são produzidos documentos por entidades científicas europeias, European Society of Cardiology (ESC), e norte-americanas (designadas por “*guidelines*”), que constituem orientações/recomendações a adotar. A Sociedade Portuguesa de Cardiologia tem vindo a adotar as recomendações publicadas através destas “*guidelines*”.

Dentro dos pacientes com DCV existe um grupo com particular interesse constituído por doentes com enfarte do miocárdio sem obstrução significativa das artérias coronárias (estenose < 50%) (MINOCA).

Recentemente foram publicadas pela ESC novas “*guidelines*” que definem MINOCA como um grupo de doentes com enfarte do miocárdio com ausência de doença arterial coronária obstrutiva na angiografia (estenose < 50%). Salientam que o diagnóstico destes doentes, à semelhança do diagnóstico de doentes com enfarte do miocárdio, indica um mecanismo isquémico responsável pela lesão. As causas subjacentes dos MINOCAs podem ser várias e, como tal, estes pacientes necessitam de exames adicionais para identificar o que provocou a lesão isquémica (diminuição da oferta do fluxo sanguíneo numa parte do organismo, reduzindo o fornecimento de oxigénio e nutrientes) e posteriormente escolher a terapêutica mais eficaz e adequada a cada paciente [3].

A necessidade de dar resposta à problemática identificada anteriormente, isto é, conhecer e classificar melhor doentes identificados com MINOCA numa população representativa da realidade portuguesa, conseguir um diagnóstico mais imediato e consequentemente dar uma resposta terapêutica mais rápida, eficaz e adequada às suas características constituíram a motivação deste estudo. Assim, o foco estará na análise de existência de diferenças no diagnóstico, entre esses

doentes e doentes com síndrome coronário agudo (SCA - **grupo de controlo**), assim como na sua caracterização clínica.

No contexto dos acordos de colaboração existentes entre a Universidade de Aveiro (UA) e o Centro Hospitalar de Baixo Vouga (CHBV), Aveiro, surgiu a oportunidade de se efetuar um estudo estatístico sobre a caracterização de doentes com enfarte agudo do miocárdio sem obstrução significativa da artéria coronária.

Inicialmente foi construída a base de dados, um total de 67 doentes e cerca de 100 variáveis. Posteriormente, foi realizado o estudo estatístico descritivo e indutivo da amostra obtida, assim como a comparação da amostra com um grupo de controlo, tendo como foco principal a caracterização dos MINOCAs.

O presente trabalho é composto por 5 capítulos.

O primeiro diz respeito à caracterização clínica dos MINOCAs e do grupo de controlo, assim como são apresentadas as questões que constituem a motivação e às quais se pretende responder no decorrer do trabalho.

No segundo, uma descrição e caracterização clínica das variáveis que vão ser utilizadas e relacionadas no estudo estatístico, com vista a uma melhor compreensão das associações que irão ser estudadas.

No terceiro capítulo são apresentados os métodos estatísticos que serão utilizados na análise estatística.

O quarto capítulo encontra-se subdividido em duas partes. Numa primeira parte serão apresentados os resultados do estudo estatístico, onde é efetuada uma comparação entre MINOCAs e grupo de controlo, através de testes estatísticos, análise de sobrevivência e construção de curvas ROC. Na segunda parte, serão apresentados os resultados do estudo estatístico, onde é efetuada uma caracterização dos MINOCAs, através de testes estatísticos e aplicação do modelo de regressão logística.

Finalmente, o último capítulo será dedicado à discussão de resultados e conclusões.

1. MINOCAs

1.1 Introdução

Segundo o Dr. Rui Manuel Cruz Ferreira, Diretor do Programa Nacional para as Doenças Cerebrocardiovasculares, o tempo que medeia o início do diagnóstico e consequentemente do tratamento é fundamental para a qualidade de resposta com impacto na sobrevivência e/ou gravidade do estado de saúde do doente. Com esse intuito, foi criada em 2007, a Via Verde Coronária (VVC) cuja “principal vantagem está relacionada com a rapidez dos tratamentos, decisiva para um bom resultado terapêutico, e com o correto encaminhamento para os hospitais com recursos adequados, que muitas vezes não são próximos da residência.” Nesse sentido, realça também a importância de uma população informada de modo a prestar atenção aos sinais de alarme e contactar de imediato o 112, minimizando o tempo até ao início do diagnóstico [4].

Para isso é necessário identificar as características clínicas na admissão (avaliar a presença de sintomas), posteriormente efetuar um ECG e avaliar os níveis dos biomarcadores cardíacos, nomeadamente a troponina (indicador da presença de lesão miocárdica), creatinina (afeta a integridade funcional do rim). Estes passos permitem classificar/tipificar melhor os doentes com SCA, assim como estratificar em patamares de risco.

A rapidez com que se seguem estes passos e se identifica o problema, determinam de forma decisiva o prognóstico.

Neste capítulo ir-se-á identificar os sintomas de SCA, distinguir MINOCAs de SCA e identificar as principais questões que motivaram este estudo.

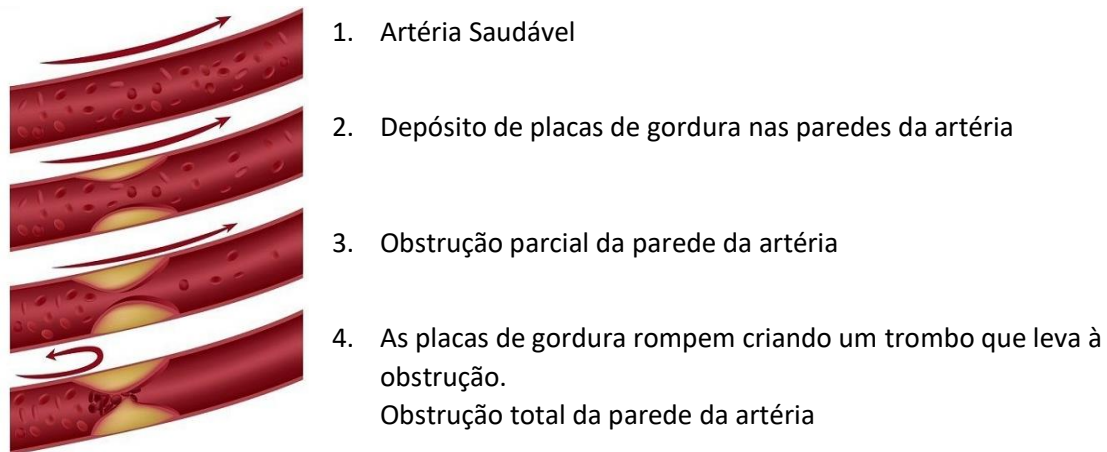
1.2 Caracterização clínica dos MINOCAs e do grupo de controlo

Quando há rutura da placa aterosclerótica (placa de gordura e outras substâncias que se deposita na parede das artérias), esta pode estimular a cascata de coagulação e facilitar a formação de um trombo que provoca uma determinada obstrução (figura 1), vai desencadear um conjunto de sintomas e originar uma determinada doença consoante a sua localização. Este **trombo** pode originar doença arterial coronária (DAC), acidente vascular cerebral (AVC) ou doença arterial periférica (DAP) consoante o sítio para onde se direcione e cause a obstrução.

Esta obstrução pode ser avaliada por um procedimento invasivo, designado cateterismo e que avalia diretamente a existência, ou não, de lesões significativas. Considera-se que existe doença

obstrutiva significativa se estenose $> 75\%$, doença obstrutiva moderada se $50\% < \text{estenose} < 75\%$ e ausência de doença obstrutiva significativa se estenose $< 50\%$ [5].

Figura 1- Etapas da formação de placa aterosclerótica [30]



Numa primeira abordagem, maioritariamente, os MINOCAs apresentam as mesmas características clínicas do que doentes com SCA, no entanto, verifica-se através da realização do cateterismo a ausência de obstrução significativa das artérias coronárias.

O SCA inclui situações onde há morte celular que corresponde ao enfarte agudo do miocárdio (EAM), e situações onde não há morte celular que corresponde a angina instável (não havendo por isso subida de biomarcadores cardíacos). O EAM pode ter níveis de gravidade diferentes com consequências no prognóstico e que dizem respeito ao nível de obstrução da artéria. O enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (EAMCST) corresponde a uma obstrução total da artéria e como tal é mais grave e tem pior prognóstico. O enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (EAMSST) corresponde a uma obstrução parcial da artéria coronária sendo menos grave, apresentando à partida melhor prognóstico.

Numa fase inicial é importante fazer a caracterização clínica dos doentes na admissão, ou seja, identificar os sintomas que estão presentes, realizar ECG e avaliar os marcadores miocárdicos e, se indicado, realizar cateterismo de imediato, de modo a que seja dado um encaminhamento mais adequado no que diz respeito à terapêutica a administrar.

O sintoma mais comum e que aparecendo de forma isolada constitui sinal de alarme é a dor torácica. Outros sintomas que podem surgir associados e têm de ser avaliados com atenção são:

- Irradiação da dor para ombros, braços, costas, pescoço ou mandíbula;
- Náuseas ou vômitos;
- Dispneia (falta de ar);
- Tonturas ou desmaios;
- Fadiga (incomum ou inexplicada)- equivalente de angôr;
- Sudorese.

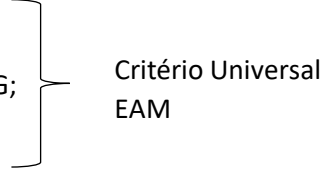
De imediato deve ser feito um ECG para avaliar a existência de alterações isquémicas e podermos distinguir entre EAMCST e EAMSST, consoante haja ou não elevação do segmento ST, respetivamente.

Posteriormente avaliam-se os níveis de elevação de troponina.

Os MINOCAs podem ser identificados inicialmente como SCA visto que os sintomas são os mesmos assim como apresentam alterações no ECG. Ao realizar o cateterismo, verifica-se se estamos na presença de um doente com MINOCA consoante se confirme a ausência de doença coronária obstrutiva significativa. O trombo inicialmente formado e que desencadeou a presença de sintomas deixa de estar visível no cateterismo pois pode ter sido reabsorvido (chamado trombo fresco).

Assim, podem ser definidos os **critérios de inclusão** para MINOCAs e grupo de controlo (SCA).

➤ **MINOCAs:**

- Dor no peito;
 - Manifestações de isquemia identificadas pelo ECG;
 - Elevação da troponina;
 - Ausência de lesões significativas no cateterismo (estenose < 50%)
 - Ausência de quadro clínico típico de uma causa específica
- 
- Critério Universal EAM

➤ **Grupo de controlo (doente com SCA):**

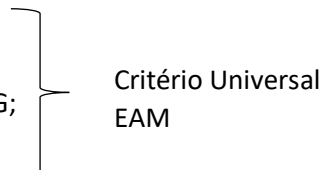
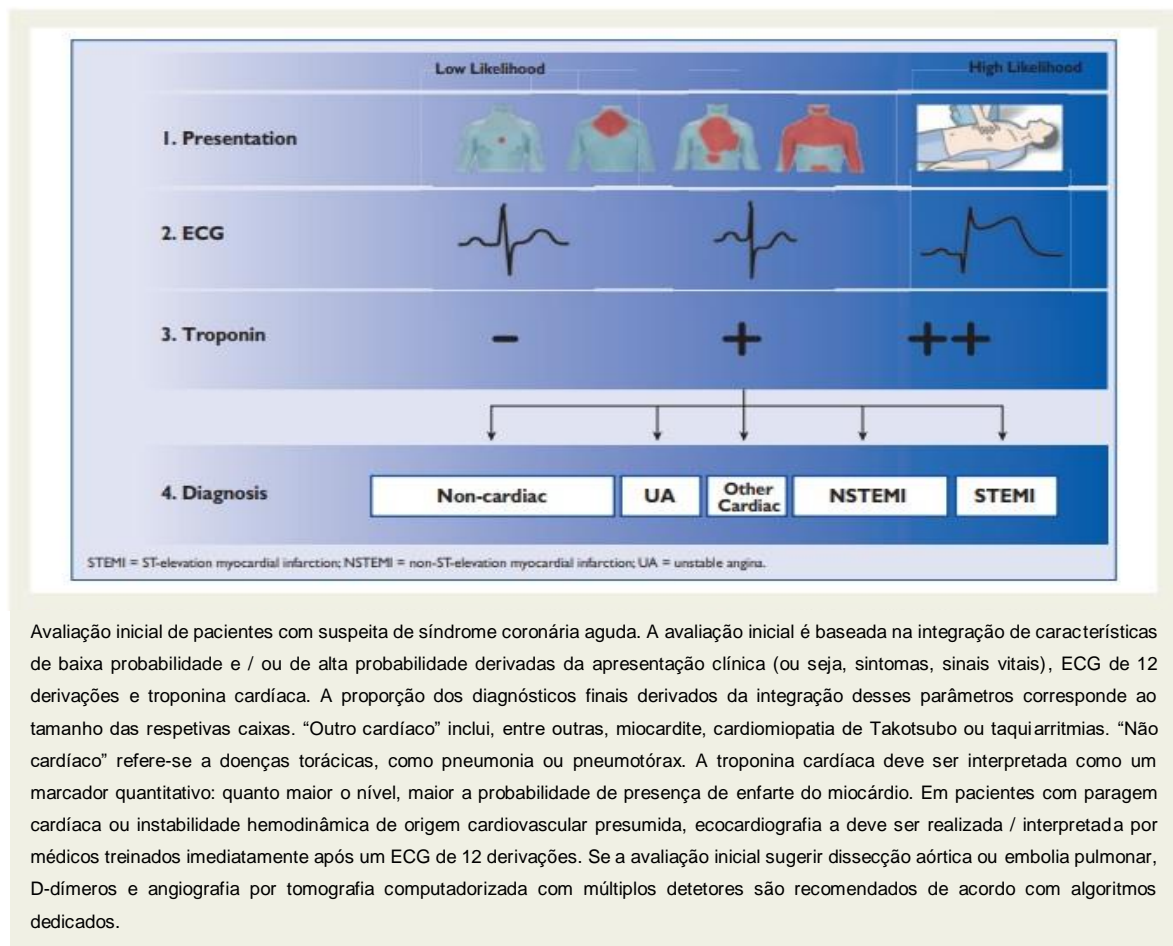
- Dor no peito;
 - Manifestações de isquemia identificadas pelo ECG;
 - Elevação da troponina;
 - Existência de lesões significativas no cateterismo (estenose > 50%)
- 
- Critério Universal EAM

Figura 2 – Esquema representativo dos procedimentos no diagnóstico de suspeição de SCA [31]



Existem diferentes causas subjacentes de MINOCAs, nomeadamente:

- Miopericardite;
- Takotsubo;
- EAM tipo 2;
- Disrupção da placa;
- Vasoespasmo;
- Cardioembólico;
- Microvascular;
- Fluxo lento;
- Dissecção espontânea da artéria coronária.

A ressonância magnética cardíaca é um exame com especial destaque para o diagnóstico de MINOCA pois permite na maioria dos casos esclarecer a causa subjacente.

Os dois tipos mais frequentes de MINOCAs são miopericardite e takotsubo.

A miopericardite é uma inflamação dos músculos cardíacos que pode afetar o miocárdio e o pericárdio. O diagnóstico é demorado visto que através do eletrocardiograma não é possível detetar com exatidão a miopericardite, sendo para isso necessário a realização de uma ressonância para caracterizar a cicatriz no músculo do coração [6, 7].

O síndrome de takotsubo é, maioritariamente, desencadeado por stress emocional ou físico intenso e mais de 90% dos pacientes são mulheres na pós-menopausa.

Acompanha-se de elevação da troponina e alterações no ECG e pode ser confundido com EAMCST. Caracteriza-se por uma disfunção sistólica transitória do ventrículo esquerdo com ausência de doença coronária significativa [8].

Não foi incluído no estudo nenhuma análise sobre as diferentes causas subjacentes de MINOCAs visto que o número de ocorrências de cada tipo era muito reduzido e não produziu resultados com significância estatística.

1.3 Motivação

A necessidade de conhecer e de classificar melhor doentes identificados com MINOCA numa população representativa da realidade portuguesa, assim como de dar uma resposta terapêutica mais adequada às suas características, com vista à melhoria no prognóstico, constituíram a motivação deste estudo.

Assim, foram delineadas algumas questões que se consideram fundamentais de modo a caracterizar melhor este grupo de doentes e às quais se procuram obter resposta:

- Existe alguma variável nos meios complementares de diagnóstico (alterações no ecocardiograma, ECG, cateterismo, análises) que prediga um desfecho pior (Major adverse cardiovascular event (MACE), hospitalização, mortalidade, recorrência ao SU)?
- Existe algum fator de risco cardiovascular tradicional que prediga um desfecho pior (MACE, hospitalização, mortalidade, recorrência ao SU)?
- O *score* de GRACE é preditor de prognóstico (MACE, hospitalização, mortalidade, recorrência ao SU) nos MINOCAs?
- Algum dos tratamentos que os pacientes receberam aquando da alta teve impacto no prognóstico (MACE, hospitalização, mortalidade, recorrência ao SU)?
- Tirando os doentes que descobrimos a causa (definitiva) ver se o prognóstico melhora.
- Avaliar a associação entre alterações da contractilidade segmentar inicial e posterior.
- Avaliar a associação entre fração de ejeção baixa no ecocardiograma, inicial e posterior.
- Os doentes que recuperaram a função têm melhor prognóstico do que os que não recuperaram?

2. Base de Dados

Neste capítulo pretende-se disponibilizar uma descrição e caracterização¹ das diversas variáveis utilizadas com vista a uma melhor compreensão dos termos e conceitos.

A descrição das variáveis que se apresenta em seguida está colocada por ordem alfabética.

No decorrer deste trabalho vão-se estudar associações entre algumas das variáveis apresentadas com a ocorrência de alguns eventos, nomeadamente MACE, mortalidade todas as causas, hospitalização, recorrência ao SU, pelo menos um desfecho pior.

2.1 Variáveis

- ❖ **Acidente vascular cerebral (AVC)** – interrupção repentina da circulação sanguínea responsável pela irrigação do cérebro, que fica impedido de receber oxigénio e nutrientes, indispensáveis à sua normal atividade, resultando numa lesão das células cerebrais. Pode ser provocado pela obstrução do fluxo de sangue (AVC isquémico) e que ocorre devido ao depósito de placas de gordura na parede das artérias cerebrais (**aterosclerose**), ou pela rutura de uma artéria cerebral (AVC hemorrágico).
- ❖ **Alteração da Contractilidade segmentar** – alteração que surge quando um segmento do coração não contrai, está acinético ou contrai menos, está hipocinético em relação ao restante miocárdio.
- ❖ **Angina de peito** – quadro de dor ou desconforto torácica, resultantes de doença coronária, na qual o coração não recebe o sangue de que necessita, ficando sem oxigénio suficiente para desempenhar a sua função.
- ❖ **Angina estável** – dor que ocorre sempre nas mesmas condições de esforço e a dor desaparece com o repouso. Por vezes é mais frequente no período da manhã, pode irradiar para os braços, principalmente o esquerdo e estar associado a sudorese e/ou náusea.

¹ Estas definições foram construídas com recurso a um Dicionário médico e às diversas *guidelines* que estão devidamente identificadas na bibliografia.

- ❖ **Angina instável** – dor ou desconforto torácico que surge cada vez para menor esforço, ou em maior frequência, podendo aparecer em repouso. Tem um risco de aproximadamente 7% a 24% de evoluir para EAM [9]. Não implica morte celular, logo não há subida dos marcadores miocárdicos.
- ❖ **Arritmia cardíaca** – irregularidade do ritmo cardíaco, revelada pela palpação do pulso ou auscultação do coração ou visualização em traçado eletrocardiográfico.
- ❖ **Cateterismo** – exame que consiste na introdução de um cateter num canal ou conduto naturais do organismo com finalidade diagnóstica ou terapêutica. O cateterismo do coração é uma técnica exploratória praticada frequentemente e é designada por coronariografia. **Coronariografia** é uma angiografia das artérias coronárias por injeção de um meio de contraste através de um cateter introduzido na artéria femoral e impelido a contracorrente até à origem das artérias coronárias [19,20].
- ❖ **Classificação de Killip-Kimball** – classificação que permite avaliar a gravidade da insuficiência cardíaca, tendo por base uma estratificação de acordo com a gravidade (sendo Killip I a classificação de menor gravidade e Killip IV a classificação de maior gravidade) e tem como objetivo avaliar o risco de mortalidade hospitalar.
- ❖ **Colesterol** – substância orgânica presente na maioria dos tecidos do organismo humano. É de origem endógena e exógena e a sua biossíntese faz-se em todas as células vivas, em particular no fígado e no córtex supra-renal. No sangue, o colesterol é veiculado pelos triglicéridos e pelas lipoproteínas (HDL- High Density Lipoproteins e **LDL- Low Density Lipoproteins**) e tem um papel importante no transporte dos ácidos gordos insaturados. A lipoproteína referida no estudo é o LDL, que significa lipoproteínas de baixa densidade e é designado na linguagem do quotidiano por "mau colesterol". O LDL transporta o colesterol do fígado até às células dos tecidos e está relacionado com a formação e deposição da placa aterosclerose entre o endotélio e camada média das artérias coronárias que poderão vir a ocluir e provocar enfarte do miocárdio. Valores de referência de LDL superiores a 110 mg/dl são considerados altos.

- ❖ **Creatinina** – substância proveniente da degradação da creatina fosforilada. É constantemente produzida e eliminada no organismo, desempenha um papel importante na avaliação da função renal. Valores de referência da creatinina variam consoante seja um adulto do sexo masculino (0,7-1,2mg/dL) ou um adulto do sexo feminino (0,5-1,1mg/dL). Tem valor prognóstico associado ao síndrome coronário agudo [10].

- ❖ **Diabetes Mellitus (DM)** – doença crónica cada vez mais frequente na sociedade, que atinge ambos os sexos e cuja incidência aumenta com a idade. É caracterizada pelo aumento dos níveis de açúcar (glicose) no sangue (hiperglicemia). A hiperglicemia presente na diabetes, deve-se à insuficiente produção, e/ou resistência da ação da insulina.

- ❖ **Dislipidemia** – termo usado para designar todas as anomalias quantitativas ou qualitativas dos lípidos (gorduras) no sangue e pode corresponder a um aumento do colesterol, nomeadamente do LDL e/ou dos triglicéridos ou a uma redução dos níveis de HDL (“bom colesterol”). Qualquer tipo de dislipidemia representa um fator de risco cardiovascular pois a gordura acumulada nas paredes das artérias pode levar à obstrução parcial ou total do fluxo sanguíneo que chega ao coração e ao cérebro.

- ❖ **Doença arterial periférica (DAP)** – patologia causada pela obstrução ou estreitamento e endurecimento das artérias periféricas, geralmente devido a uma presença de uma placa aterosclerótica (acumulação de uma placa nas paredes das artérias, constituídas por colesterol, cálcio e tecido fibroso), podendo também ter uma causa embólica [19,20].

- ❖ **Doença arterial coronária (DAC)** – doença que consiste no grau de obstrução dos vasos sanguíneos que irrigam o coração, impossibilitando a chegada de nutrientes e oxigénio ao coração. Esta obstrução ocorre devido ao depósito de placas de gordura e outras substâncias na parede das artérias coronárias, estreitando os vasos, impedindo a normal circulação sanguínea no seu interior e consequentemente a correta irrigação do coração (**aterosclerose**). A doença coronária engloba os doentes com angina de peito estável, instável e doentes com enfarte de miocárdio [19,20].

- ❖ **Doenças cardiovasculares (DCV)** – doenças que afetam o coração e os vasos sanguíneos (artérias, veias e vasos capilares). Engloba as doenças coronárias, doenças das artérias do

cérebro (como por exemplo AVC) e doença arterial periférica e são quase sempre provocadas por aterosclerose [19,20].

- ❖ **Ecocardiograma transtorácico (ECoTT)** – exame que permite avaliar, em tempo real, algumas características morfológicas e funcionais do coração. É útil no diagnóstico e prognóstico de doentes com EAM [19,20].
- ❖ **Eletrocardiograma (ECG)** – traçado obtido com o auxílio do eletrocardiógrafo, que representa o registo das correntes de ação produzidas pela atividade do coração em função do tempo. Comporta uma sucessão de ondas e de segmentos designados pelas letras P, Q, R, S, T e U que se reproduzem ao ritmo das revoluções cardíacas [19,20].
- ❖ **Enfarte agudo do miocárdio (EAM)** – situação que implica morte celular miocárdica. É um síndrome coronário agudo e reflete lesão dos tecidos cardíacos. Pode ser de dois tipos que são similares em termos de apresentação clínica e sintomas, no entanto, as ondas detetadas pelo ECG são diferentes. No diagnóstico de admissão é feito ECG que permite identificar se estamos perante um **enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (EAMSST)** ou **com supradesnivelamento dos segmentos ST (EAMCST)**. O EAMSST caracteriza-se por depressão da onda ST e representa uma obstrução parcial da artéria coronária. O EAMCST caracteriza-se por uma elevação da onda, e representa obstrução total da artéria coronária. De um modo geral, um EAMSST tem melhor prognóstico do que um EAMCST [3, 5, 7, 12, 16, 17, 23, 24, 31].
- ❖ **Fibrilhação** – atividade contínua, não coordenada, anormal, do miocárdio, do diafragma, ou de outros músculos, caracterizada por uma sucessão rápida e irregular de contrações e relaxamentos.
- ❖ **Fibrilhação auricular** – arritmia de reentrada com despolarização e contração desorganizada da aurícula provocando um ritmo irregular. Pode ser transitória, paroxística ou permanente.
- ❖ **Flutter** – arritmia de macro reentrada caracterizada atividade auricular organizada provocando um ritmo regular com excitação ventricular variável.

- ❖ **Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)** – percentagem de sangue que sai do coração cada vez que ele contrai. Permite avaliar a função sistólica do ventrículo esquerdo. Foi considerada FEVE reduzida, inferior a 50.
- ❖ **Frequência cardíaca (FC)** – o número de batimentos cardíacos por minuto. Num adulto o valor de referência é entre 60 a 100 (bpm).
- ❖ **Hipertensão arterial** – quando a pressão exercida nas paredes das artérias (que permite que haja circulação sanguínea e que esta chegue a todos os tecidos e células no organismo) aumenta em excesso. Corresponde a uma pressão arterial (PA), medida em pelo menos duas vezes em momentos separados e após 5 min de repouso, segundo as “*guidelines*” europeias de ESC/ESH de 2018 (PA sistólica superior a 140 mmHg e PA diastólica superior a 80 mmHg)
- ❖ **História familiar de doença coronária** – existência de algum familiar com doença coronária precoce. Considera-se doença arterial precoce nos homens se tiverem idade inferior a 55 anos e nas mulheres com idade inferior a 65 anos.
- ❖ **Índice de massa corporal (IMC)** – peso do indivíduo, em Kg, dividido pelo quadrado da sua altura, em m. Segundo a organização mundial de saúde, um indivíduo com IMC > 25 está com excesso de peso, sendo considerado obeso se IMC > 30.
- ❖ **Insuficiência cardíaca** – doença que surge quando o coração perde a capacidade de bombear sangue o que leva o organismo a não receber o oxigénio e nutrientes necessários.
- ❖ **Isquemia** – resulta da diminuição da oferta do fluxo sanguíneo numa parte do organismo, reduzindo o fornecimento de oxigénio e nutrientes necessários, provocando lesões. Pode resultar também de um aumento do consumo superior aquele que é possível fornecer.
- ❖ **Score de GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)** – algoritmo para avaliar o risco estratificado de pacientes com o diagnóstico de SCA sem supradesnivelamento ST para estimar o risco de mortalidade intra-hospitalar e a mortalidade a 6 meses. É determinado a partir de 8 variáveis que incluem idade, FC, PA sistólica, creatinina, classe de Killip,

presença ou não de paragem cardíaca na admissão, elevação de troponina, e depressão do segmento ST. Auxilia o clínico a definir a estratégia terapêutica mais adequada. O *score* de GRACE pode variar de 0 a 372 e é indicador de risco se for superior ou igual a 140 [11, 12].

- ❖ **Síndrome coronário agudo (SCA)** – conjunto de sintomas causados pela obstrução parcial ou total de uma artéria coronária e que na maioria das vezes pode ser desencadeado por um enfarte agudo do miocárdio (EAMSST ou EAMCST) ou por uma angina instável. É diagnosticado pela realização de um ECG e análises ao sangue (deteção dos níveis de troponina) [3, 5, 7, 12, 16, 17, 23, 24, 31].
- ❖ **Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS)** – distúrbio respiratório do sono que provoca períodos de hipoxemia.
- ❖ **Troponina** – enzima que se encontra no sangue quando existe lesão no músculo do coração. O exame de troponina permite avaliar a quantidade de proteínas troponina T e troponina I existentes no sangue. Quanto maior a lesão no coração, maior a quantidade destas proteínas no sangue. É um marcador bioquímico do EAM, útil no diagnóstico e no prognóstico. Neste estudo o valor da troponina utilizado diz respeito à troponina I [16,17].

2.2 Eventos

- ❖ **Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)** – evento cardíaco que inclui mortalidade global (de todas as causas, cardíacas e não cardíacas), internamentos por enfarte agudo do miocárdio, AVC ou isquemia de um membro.
- ❖ **Mortalidade todas as causas** – mortalidade global (cardíaca e não cardíaca) No decorrer do estudo vamos referir-nos a esta variável apenas como mortalidade.
- ❖ **Hospitalização** – hospitalização por EAM, AVC, isquemia dos membros ou insuficiência cardíaca.
- ❖ **Recorrência ao SU** – evento que diz respeito ao indivíduo recorrer novamente ao serviço de urgência.
- ❖ **Pelo menos um desfecho pior** - devido ao facto de existirem poucas ocorrências de cada um dos eventos, definiu-se uma nova variável, pelo menos um desfecho pior, que, como o nome indica, compreende a ocorrência de pelo menos um dos eventos.

3. Métodos de Análise Estatística

Neste capítulo será feita uma breve descrição dos métodos e procedimentos estatísticos utilizados ao longo do relatório: testes de hipóteses, análise de sobrevivência, modelo de regressão logística e curvas ROC.

Nos testes de hipóteses foram feitas algumas opções como ponto de partida, nomeadamente no que diz respeito ao nível de significância utilizado e à decisão do teste:

- Nível de significância igual a 5%;
- Nível de confiança de 95% para os IC;

Com o intuito de escolher os testes de hipóteses mais adequados (paramétricos ou não paramétricos) para analisar as associações existentes entre as variáveis, iniciou-se o estudo com o teste à normalidade das variáveis quantitativas. Assim, foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov (KS) com correção de Lilliefors e simultaneamente o teste de Shapiro Wilk.

Dada a falta de ajustamento das variáveis quantitativas à distribuição normal optou-se por uma abordagem não paramétrica.

3.1 Testes de Hipóteses

Optou-se por aplicar testes não paramétricos que apesar de não serem tão potentes como os testes paramétricos, caracterizam-se por requerer menos pressupostos para as distribuições, por se poderem aplicar em amostras grandes mas que os pressupostos paramétricos não se realizem (as variáveis seguirem distribuições normais, homogeneidade de variâncias), em amostras muito pequenas, e por usar estatísticas de ordem.

Em seguida, apresenta-se uma breve descrição dos testes aplicados ao longo do relatório. Assume-se que a amostra é constituída por indivíduos que foram escolhidos aleatoriamente e de forma independente.

Teste U de Mann-Whitney

O teste U de Mann-Whitney permite comparar medianas de duas populações provenientes de amostras independentes, cujas variáveis sejam ordinais ou quantitativas.

Teste do qui-quadrado de Pearson

➤ Teste de homogeneidade

Teste de homogeneidade do qui-quadrado é usado para averiguar se as populações em estudo apresentam uma distribuição homogênea/heterogênea de ocorrência das características de uma determinada variável, ou seja, diferentes populações têm proporções semelhantes/distintas das características que pode assumir uma determinada variável.

➤ Teste de independência

O teste de independência do qui-quadrado de Pearson é usado para verificar se há independência/associação entre duas variáveis categóricas.

Este teste requer que todos os valores das células (associado a uma tabela de contingência com dupla entrada) tenham um valor esperado igual ou superior a 5. Caso contrário pode aplicar-se o teste exato de Fisher.

Teste de exato de Fisher

O teste exato de Fisher é utilizado para analisar variáveis categóricas e tem por base as mesmas hipóteses do teste do qui-quadrado (homogeneidade e independência).

Por uma questão computacional é usado quando os tamanhos das duas amostras são pequenos.

Teste de Mc Nemar

O teste de Mc Nemar é usado para comparar proporções de duas amostras repetidas/emparelhadas, ou seja, em particular comparar uma variável antes e depois de um evento.

3.2 Modelo de Regressão Logística Binária

A regressão logística binária é uma regressão que permite estimar a probabilidade associada à ocorrência de determinado evento face a um conjunto de variáveis independentes (variáveis que se pretendem testar). As variáveis dependentes ou variáveis de resposta são categóricas dicotômicas e as variáveis independentes podem ser quantitativas ou qualitativas.

Em seguida, apresentam-se algumas características do modelo:

Equação do modelo: Consideremos x um vetor de p variáveis independentes:

$$\pi(x) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p}}$$

Ponto de corte: muitas vezes é predefinido como 0,5 e indica probabilidades iguais para os dois grupos (significa que a previsão de ocorrência do evento ocorre se a probabilidade de ocorrência prevista do evento estiver acima de 0,5). No entanto, pode ser usado como valor de corte qualquer valor entre 0 e 1. Este valor de corte pode ser usado para efetuar uma avaliação da capacidade de acerto do modelo. Uma análise da curva ROC poderá ajudar na escolha de um ponto de corte que traduza melhor capacidade de acerto. Nesta dissertação a avaliação da capacidade de acerto foi realizada apenas sobre os dados de treino.

Estatística Pseudo R^2 : Designado pseudo coeficiente de determinação ou de correlação múltipla. É uma medida de ajustamento de um modelo estatístico em relação aos valores observados, sugere o quanto o modelo explica a ocorrência do desfecho/evento e faz com que seja útil como uma medida de qualidade do modelo.

Quanto maior o valor de R^2 , melhor o modelo consegue explicar os valores observados e melhor se ajusta aos dados.

Neste relatório será usado a generalização proposta por Nagelkerke's.

Teste de Omnibus – testa o significado do modelo e tem como objetivo testar a hipótese de que todos os coeficientes das variáveis independentes são nulos.

Teste de Wald - avalia a contribuição das variáveis independentes incluídas no modelo, informando se o coeficiente de cada variável independente é significativamente diferente de zero, ou seja, se a variável independente associada contribuiu de modo significativo para a previsão da variável dependente.

Exponencial dos coeficientes ou estimativas dos odd ratios (Exp (B)) - indicador de mudança nas probabilidades que resulta do aumento de uma unidade na variável independente. Se $\text{Exp}(B) > 1$ então quando a variável independente aumenta a probabilidade do evento ocorrer aumenta. Se $\text{Exp}(B) < 1$ então quando a variável independente aumenta a probabilidade do evento ocorrer diminuiu.

Quando se aplica o modelo de regressão logística é necessário ter em atenção a multicolinearidade entre as variáveis independentes. É importante que as variáveis independentes tenham baixa multicolinearidade entre si e, no entanto, apresentem uma correlação elevada com a variável dependente. Esta multicolinearidade pode ter efeitos nas estimativas dos coeficientes de regressão e na aplicabilidade do modelo. A multicolinearidade pode ser avaliada pelo fator de variância inflacionada (VIF). Se $\text{VIF} > 10$, é indicador da existência de multicolinearidade.

3.3 Curva ROC

Curva ROC é um gráfico simples e robusto que permite estudar, para uma variável quantitativa, a relação entre sensibilidade e especificidade para diferentes pontos de corte. Esta variável quantitativa é designada por classificadora de um determinado fenómeno de interesse.

A curva ROC representa-se num sistema de eixos ortogonais, no eixo das abcissas o complementar da especificidade (falsos positivos) e no eixo das ordenadas a sensibilidade (verdadeiros positivos). Estes valores representam medidas de probabilidade e, como tal, variam entre 0 e 1 e cada par ordenado corresponde a um ponto de corte. Quanto maior for a amostra, mais pontos de corte existirão para representar a curva e mais precisa ela será.

Uma capacidade ideal de discriminação corresponderia a 100 % de sensibilidade e de especificidade, no entanto, na prática, isto nem sempre é possível. Uma capacidade nula de discriminação é graficamente dada pela diagonal principal que corresponde a uma classificação

aleatória. De modo a selecionar o ponto de corte mais afastado da linha diagonal (correspondendo a uma combinação de maior sensibilidade e maior especificidade) foi utilizado o máximo do índice de Youden.

$$\text{Índice de Youden} = (\text{Sensibilidade} + \text{Especificidade}) - 1$$

No entanto, a escolha do melhor ponto de corte também pode depender do que se pretende privilegiar no estudo, poderá ser dado maior peso à sensibilidade ou à especificidade.

Quanto mais afastado a curva associada a uma variável classificadora estiver da diagonal principal, melhor é a sua capacidade discriminatória de ocorrência ou não do evento. Neste sentido, calcula-se a área abaixo da curva ROC (AUC), que está associada ao poder discriminante de um teste de diagnóstico e aplica-se um teste para avaliar se a área abaixo da curva é diferente da área associada à diagonal principal (AUC = 0,5)

3.4 Análise de Sobrevivência

A análise de sobrevivência é utilizada para se estimar o tempo até à ocorrência de determinado evento. Diferencia-se da análise estatística clássica por permitir utilizar a informação de todos os participantes, até ao momento em que desenvolvem o evento ou são censurados. Permite também comparar grupos no que diz respeito aos tempos em que os participantes no estudo atingem determinado evento.

De um modo geral a análise de sobrevivência envolve os seguintes termos:

- **Variável dependente ou tempo de sobrevida:** tempo até à ocorrência de determinado evento
- **Censura:** o indivíduo é censurado quando não desenvolve o evento até ao fim do follow-up/da observação no estudo ou quando se deixa de o seguir por alguma causa
- **Ocorrência do Evento**
- **Função de sobrevivência:** função que caracteriza a distribuição de sobrevivência ao longo do tempo

No contexto desta dissertação as técnicas de análise de sobrevivência a usar são:

- Curva de Kaplan-Meier
- Testes de significância para comparar grupos em análise univariada: Logrank Test

O teste LogRank será usado para comparar as funções de sobrevivência, a estatística de teste compara os grupos através da diferença ponderada entre o número de eventos observados e o número de eventos esperados em cada momento do tempo.

4. Resultados Experimentais

Numa fase inicial deste projeto foi construída uma base de dados com as diversas variáveis relacionadas com a avaliação do estado de um doente com enfarte agudo do miocárdio, sua caracterização em termos clínicos, terapêutica administrada, assim como a ocorrência de eventos no seguimento a um ano.

Este estudo teve como principal objetivo verificar se as variáveis que caracterizam os doentes com verdadeiro síndrome coronário agudo (grupo de controlo) são as mesmas que caracterizam os MINOCAs, assim como detetar eventuais diferenças de comportamento perante os dois grupos. Deste modo, permitir diagnosticar de forma mais precoce o doente MINOCA, assim como aplicar um tratamento mais específico e adequado de acordo com as suas características, podendo contribuir para uma melhor recuperação e consequentemente melhor prognóstico.

Assim, foram consultados os processos clínicos e os registos informáticos respeitantes a 67 doentes internados no serviço de Cardiologia/UCIC do CHBV, entre 1 de janeiro de 2014 e 1 de dezembro de 2017. Estes doentes foram selecionados por cumprirem os critérios de inclusão para MINOCAs, nomeadamente, sintomas sugestivos de SCA e cujo cateterismo tenha revelado ausência de doença coronária obstrutiva (estenose < 50 %).

Foi utilizada também uma base de dados [13, 14] que corresponde ao grupo de controlo cujo período de recolha foi de 01 de Agosto de 2010 a 31 de Julho de 2012 (2 anos). O critério foi ser admitido na UCIC do CHBV durante o período descrito com sintomas sugestivos de síndrome coronário agudo e cujo cateterismo tenha revelado doença coronária obstrutiva (estenose > 50 %). Esta informação foi recolhida em conjunto com os profissionais de saúde daquela Unidade, sob a forma de documentos em formato *pdf* e tabelas de *Excel*.

Com base na recolha efetuada, construiu-se uma base de dados no *software* SPSS®, constituída por 464 elementos (MINOCAs e grupo de controlo) e cerca de 100 variáveis. Para além das variáveis que resultaram da extração direta das bases de dados clínicas, também foram propostas variáveis resultantes da codificação/transformação das variáveis iniciais, de modo a possibilitar a aplicação dos testes estatísticos necessários à análise destas mesmas variáveis.

Neste capítulo serão apresentados os resultados da análise estatística efetuada. A comparação entre MINOCAs e grupo de controlo, efetuou-se com recurso a testes estatísticos, análise de sobrevivência e construção de curvas ROC. As associações existentes nos MINOCAs, analisaram-se com recurso a testes estatísticos e aplicação do modelo de regressão logística.

4.1 MINOCAs vs Grupo de Controlo

4.1.1 Comparação entre MINOCAs e grupo de controlo relativamente às variáveis

A informação relativa às variáveis de interesse foram organizadas por tipo (quantitativas e qualitativas) e podem ser consultadas nas tabelas 1 e 2.

A idade não apresenta diferenças significativas entre o grupo de controlo e MINOCAs (*valor* – $p = 0,58$, tabela 1). No entanto, analisando o sumário de estatísticas (tabela 1) verifica-se que as idades são superiores no grupo de controlo, resultados estes concordantes com o descrito na literatura que indica que há uma maior incidência de MINOCAs em pacientes mais novos [15, 16]. Esta homogeneidade é reforçada visualmente pela caixa de bigodes (figura 3).

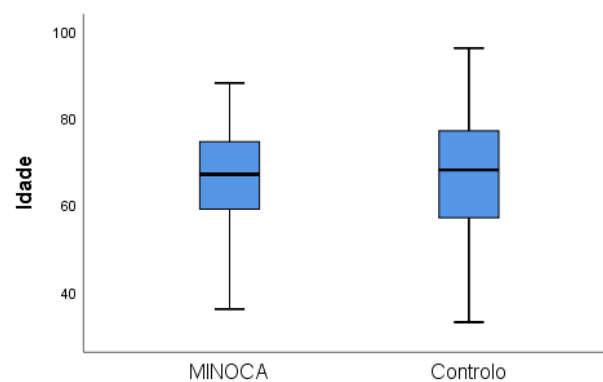


Figura 3- Caixa de bigodes comparativa das idades entre MINOCAs e grupo de controlo

Tabela 1- Comparação de MINOCAs e grupo de controlo para variáveis quantitativas

	MINOCAS (N = 67)						CONTROLO (N = 397)				valor – p *
	média	DP	1º quartil	mediana	3º quartil	média	DP	1º quartil	mediana	3º quartil	
Idade	66,00	11,80	59,00	66,50	75,25	66,44	13,32	57,00	67,00	77,00	0,580
Duração internamento	4,70	2,68	3,00	4,00	5,00	4,35	2,90	2,00	4,00	5,00	0,009
Troponina máx	8,35	10,88	1,65	4,75	9,05	30,86	48,68	2,21	11,63	38,98	0,000
Frequencia cardiaca	76,69	18,74	62,00	75,00	86,00	77,14	17,03	65,00	77,00	86,00	0,486
PA sistolica	146,50	22,37	130,50	144,00	164,75	141,10	25,73	122,00	140,00	157,00	0,057
GRACE Score	117,48	31,34	90,00	112,50	136,00	152,79	38,85	126,00	152,00	179,00	0,000
Creatinina	0,95	0,32	0,79	0,90	1,04	1,15	0,41	0,90	1,00	1,30	0,000
LDL	114,55	30,49	96,00	110,00	135,75	112,56	38,01	87,00	108,00	136,00	0,388

*Teste U de Mann Whitney. A significância estatística é considerada quando valor p <0.05

Tabela 2 - Comparação de MINOCAs e grupo de controlo para variáveis qualitativas

		MINOCAS (N = 67)		CONTROLO (N = 397)		valor – p *
		contagem	percentagem	contagem	percentagem	
Género (M)		30	44,8	288	72,5	0,000
FA/Flutter (sim)		8	11,9	48	12,1	0,972
Alterações contractilidade segmentar		26	39,4	373	94	0,000
Diagnóstico de admissão	EAMSST	59	88,1	240	60,5	0,000
	EAMCST	8	11,9	126	31,7	
	AI	0	0	31	7,8	
HTA		47	70,1	283	71,3	0,850
DM		10	14,9	113	28,5	0,020
Dislipidemia		45	67,2	209	52,6	0,027
Hábitos tabágicos previos ou actuais		12	17,9	121	30,5	0,035
Obesidade		15	22,4	70	17,6	0,352
História Familiar		8	11,9	21	5,3	0,038
Eventos prévios	Doença Coronária	1	1,5	80	20,2	0,001
	AVC	1	1,5	13	3,3	
	Doença Coronária e AVC	0	0	7	1,8	
MACE (F 1 ano)		4	6	59	14,9	0,049
Mortalidade todas as causas (F 1 ano)		1	1,5	56	14,1	0,004
Hospitalização por EAM, AVC, Isquemia aguda dos membros ou IC		3	4,5	57	14,4	0,026
Killip		5	7,5	103	25,9	0,001

*Teste de qui-quadrado para homogeneidade ou teste exato de Fisher

Relativamente à variável género, pode-se verificar que no grupo de controlo há uma maior proporção de pacientes do sexo masculino (72,5%) e nos MINOCAs uma maior proporção de pacientes do sexo feminino (55,2%). Esta discrepância é suportada pelo *valor – p* $\approx 0,000$ que indica que há diferenças significativas entre os dois grupos (tabela 2) e está concordante com o

previsto teoricamente [15, 16]. Observando o gráfico de barras (figura 4), pode-se confirmar desequilíbrios entre os dois grupos no que diz respeito ao género.

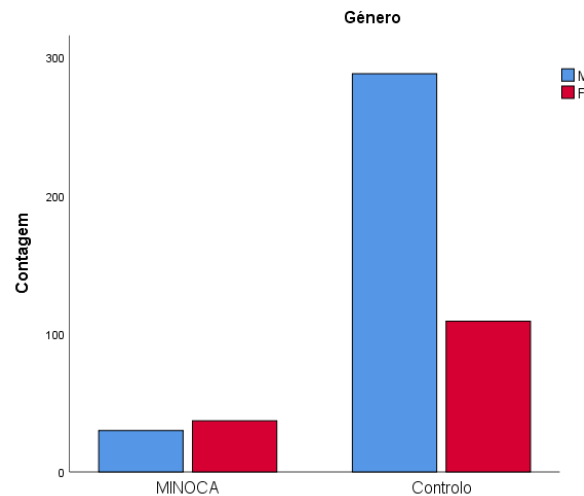


Figura 4- Gráfico de barras comparativo do género entre MINOCAs e grupo de controlo

Na duração do internamento, verificamos que há diferenças significativas entre o grupo de controlo e MINOCAs (tabela 1). Pode confirmar-se pela análise da caixa de bigodes que pelo menos os 50% dos tempos de internamento mais reduzidos apresentam-se globalmente mais elevados nos MINOCAs do que no grupo de controlo. No entanto pelo menos os 25% dos tempos de internamento mais elevados são globalmente mais elevados no grupo de controlo. (figura 5). A parcial superioridade dos valores dos tempos de internamento nos MINOCAs pode justificar-se pelo facto do diagnóstico ser mais fácil e imediato nos doentes que pertencem ao grupo de controlo do que nos MINOCAs, assim como a decisão da terapêutica a aplicar, o que pode levar a um internamento mais prolongado nos MINOCAs.

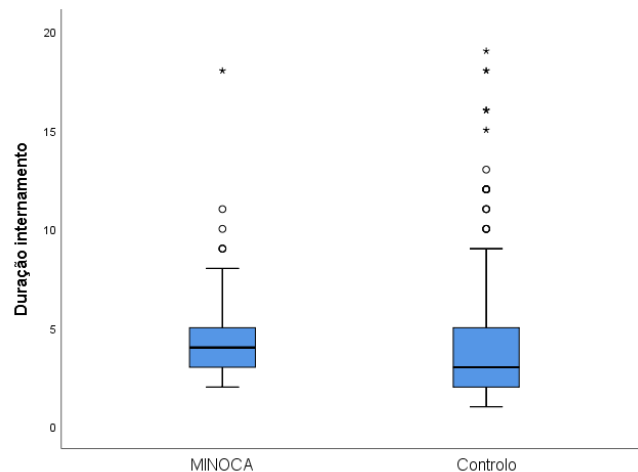


Figura 5 - Caixa de bigodes comparativa da duração de internamento nos MINOCAs e grupo de controlo

Na variável troponina, verificam-se diferenças significativas entre os grupos (*valor* – $p \approx 0,00$, tabela 1). Pode-se observar na caixa de bigodes (figura 6) que o grupo de controlo apresenta valores mais elevados de troponina apresentando maior variabilidade relativamente aos MINOCAs cujos valores se encontram mais concentrados em torno da mediana. Estes resultados sustentam o esperado em termos clínicos, visto que níveis elevados de troponina associam-se a um aumento significativo da mortalidade sendo portanto natural que o grupo de controlo apresente valores mais elevados deste biomarcador [16, 17].

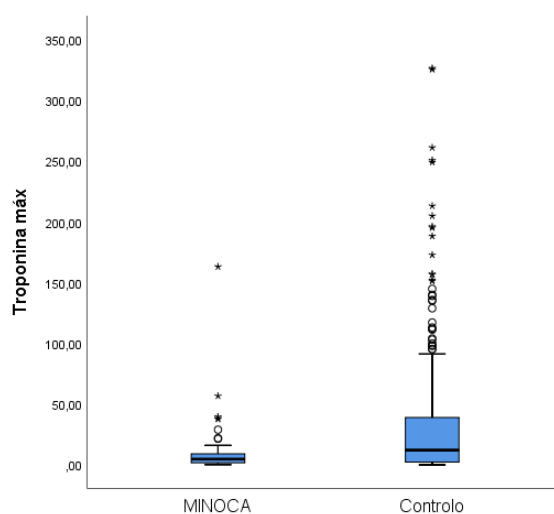


Figura 6 - Caixa de bigodes comparativa dos níveis de troponina entre MINOCAs e grupo de controlo

No que diz respeito à PA sistólica e FC, verifica-se que não existem diferenças significativas entre os dois grupos (tabela 1). Observando as caixas de bigodes pode-se salientar que os MINOCAs apresentam valores superiores no que diz respeito à PA sistólica (figuras 7), no entanto os valores da FC são similares nos dois grupos (figura 8).

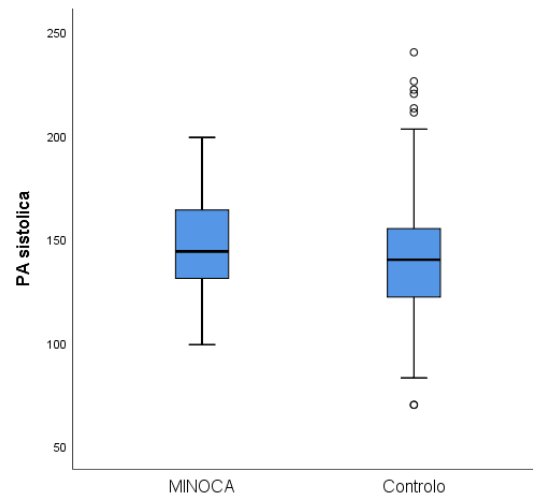


Figura 7- Caixa de bigodes comparativa da PA sistólica entre MINOCAs e grupo de controlo

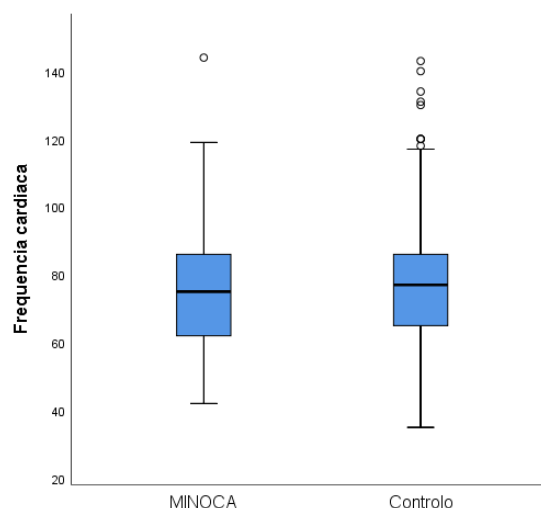


Figura 8 - Caixa de bigodes comparativa da FC entre MINOCAs e grupo de controlo

No biomarcador creatinina evidenciam-se diferenças significativas entre os dois grupos (*valor* – $p \approx 0,00$, tabela 1). Pela observação da caixa de bigodes (figura 9), verifica-se uma maior dispersão dos dados no grupo de controlo e que os valores obtidos para este biomarcador são mais elevados no grupo de controlo do que nos MINOCAs. Este resultado é o clinicamente esperado visto

que níveis elevados de creatinina estão associados a doenças renais e estas, por sua vez, facilitam o desenvolvimento de doenças cardíacas, assim como agravam a sua evolução [10].

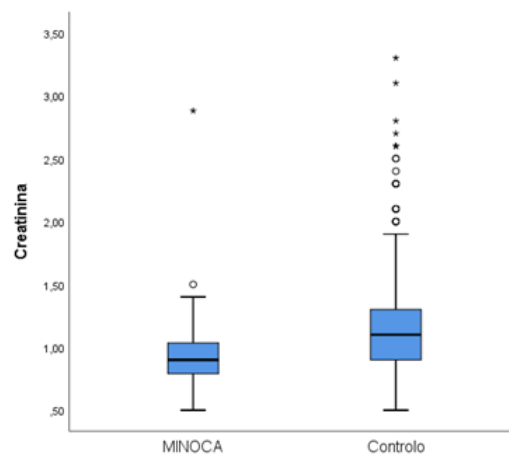


Figura 9 - Caixa de bigodes comparativa dos níveis de creatinina entre MINOCAs e grupo de controlo

O *score* de GRACE apresenta diferenças significativas entre os dois grupos (tabela 1). Essas diferenças evidenciam-se na caixa de bigodes (figura 10), onde se pode salientar que o grupo de controlo apresenta valores mais elevados deste *score*, nomeadamente o 1º quartil do grupo de controlo apresenta valores na mesma ordem de grandeza do 3º quartil dos MINOCAs. Este resultado está concordante com o que está descrito visto que o *score* de GRACE é um indicador de risco de SCA para valores acima de 140 e quanto maior o valor de *score* de GRACE pior prognóstico no que diz respeito à mortalidade [11, 12]. Pode-se verificar que o valor médio de *score* de GRACE no grupo de controlo é 152,79 (tabela 2), ou seja acima de 140.

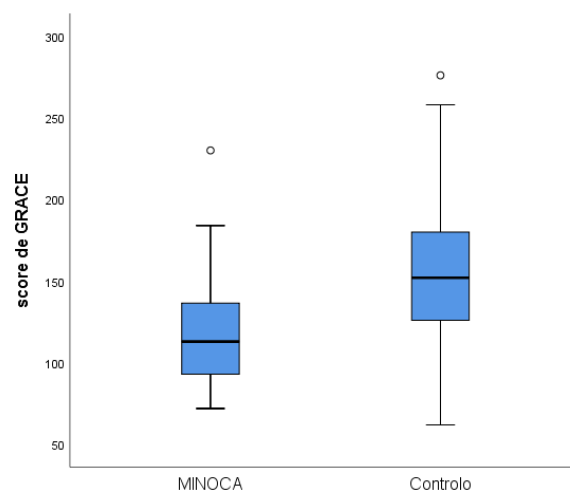


Figura 10- Caixa de bigodes comparativa do valor do *score* de GRACE entre MINOCAs e grupo de controlo

Salienta-se que as variáveis LDL, FA/Flutter, HTA e obesidade não apresentam diferenças significativas entre os MINOCAs e o grupo de controlo (tabela 1 e 2).

Os antecedentes pessoais, podem separar-se em diversas variáveis de interesse, nomeadamente na HTA, DM, dislipidemia, hábitos tabágicos, obesidade, história familiar e eventos prévios. Verificam-se diferenças significativas no que diz respeito ao DM, dislipidemia, hábitos tabágicos e história familiar, visto que apresentam *valor – p* < 0,05 (tabela 2).

A variável hábitos tabágicos apresenta diferenças significativas nos dois grupos (tabela 2). Apesar de, em ambos os grupos haver uma maior proporção de doentes sem hábitos tabágicos, 82,1 % nos MINOCAs e 69,5% no grupo de controlo, é de realçar que há maior incidência de doentes com hábitos tabágicos no grupo de controlo (figura 11).

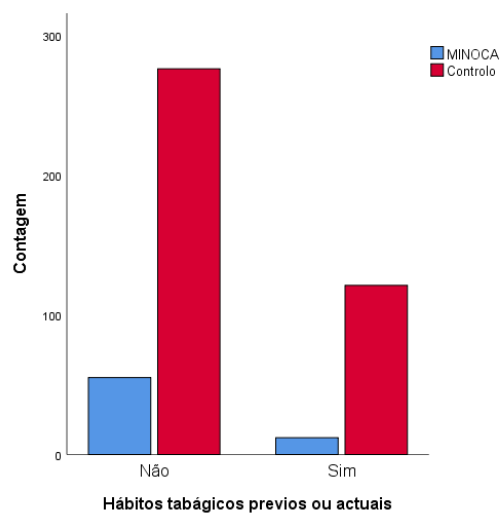


Figura 11- Gráfico de barras comparativo de hábitos tabágicos entre MINOCAs e grupo de controlo

O DM apresenta diferenças significativas nos dois grupos (tabela 2). Apesar de, em ambos os grupos haver uma maior proporção de doentes sem diabetes, 85,1 % nos MINOCAs e 71,5% no grupo de controlo, é de realçar que há maior incidência de doentes com diabetes no grupo de controlo (figura 12).

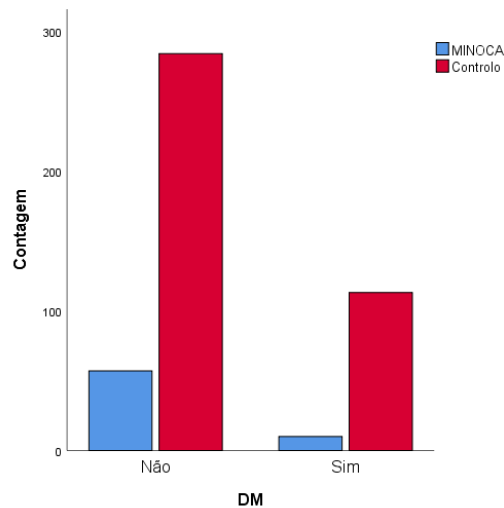


Figura 12- Gráfico de barras comparativo de DM entre MINOCAs e grupo de controlo

A variável alterações da contractilidade segmentar apresenta diferenças significativas nos dois grupos (*valor - $p \approx 0,00$* , tabela 2). Nos MINOCAs, há uma maior proporção de doentes sem alterações (60,6%). No grupo de controlo há uma maior proporção de doentes com alterações de contractilidade segmentar (94%), como se pode observar no gráfico de barras (figura 13).

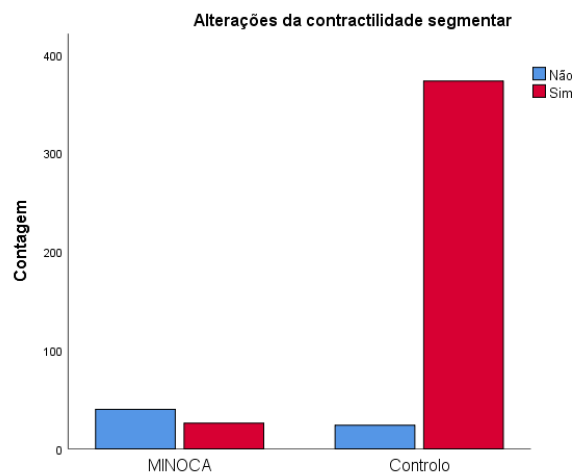


Figura 13 - Gráfico de barras comparativo das alterações da contractilidade segmentar entre MINOCAs e grupo de controlo

A variável dislipidemia apresenta diferenças significativas nos dois grupos (*valor - $p = 0,027$* , tabela 2). No grupo de controlo a proporção de pacientes com e sem dislipidemia é

aproximadamente a mesma, 52,6% e 47,4%, respetivamente. Nos MINOCAs existe uma maior proporção de pacientes com dislipidemia do que sem, 67,2% e 32,8 %, respetivamente (figura 14).

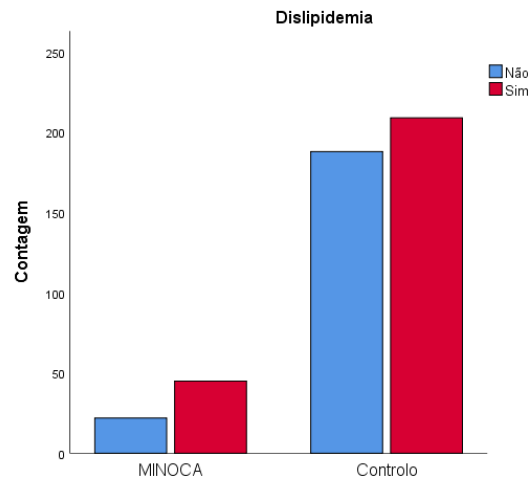


Figura 14 - Gráfico de barras comparativo da dislipidemia entre MINOCAs e grupo de controlo

O diagnóstico de admissão, evidencia diferenças significativas entre os dois grupos ($\text{valor} - p \approx 0,000$, tabela 2). Nos MINOCAs há 88,1% de doentes com EAMSST e 11,9% de doentes com EAMCST, enquanto no grupo de controlo há 60,5% de doentes com EAMSST, 31,7% de doente com EAMCST e 7,8% de doentes com AI (figura 15). Os resultados obtidos estão concordantes com o descrito na literatura e o previsto teoricamente [15, 16].

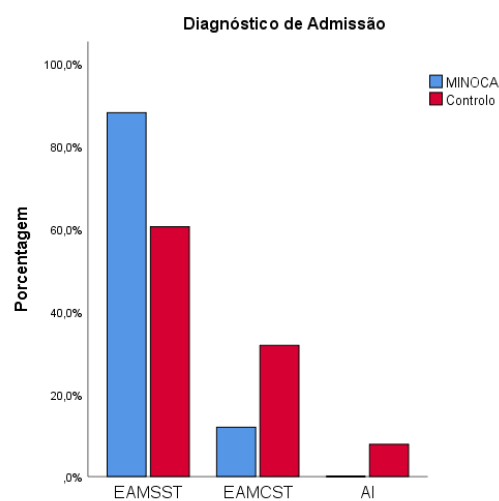


Figura 15 - Gráfico de barras comparativo do diagnóstico de admissão entre MINOCAs e grupo de controlo

Relativamente à variável *Killip* verificamos que existem diferenças significativas entre os dois grupos pois apresenta *valor p* = 0,001 (tabela 2). Nos MINOCAs há uma proporção reduzida de doentes com *Killip* superior a um, como se pode observar no gráfico de barras (figura 16). Esta discrepância traduz o esperado em termos clínicos pois quanto maior a classificação de *Killip*, maior a gravidade do estado de saúde de doente [18].

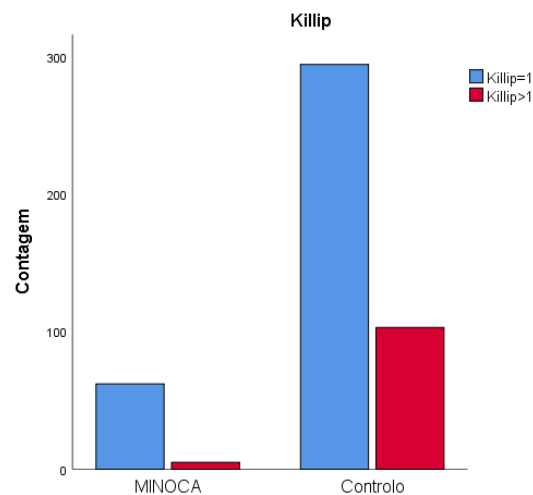


Figura 16 - Gráfico de barras comparativo da classificação de Killip entre MINOCAs e grupo de controlo

4.1.2 Comparação entre MINOCAs e grupo de controlo relativamente à ocorrência de desfecho

No que diz respeito às variáveis MACE, mortalidade e hospitalização, verifica-se que existem diferenças significativas entre os dois grupos (tabela 2), evidenciando uma maior proporção no grupo de controlo no que diz respeito à ocorrência destes eventos. As proporções entre ocorrência de MACE e mortalidade nos MINOCAs e grupo de controlo podem ser observadas nos gráficos de barras (figuras 17 e 18, respetivamente).

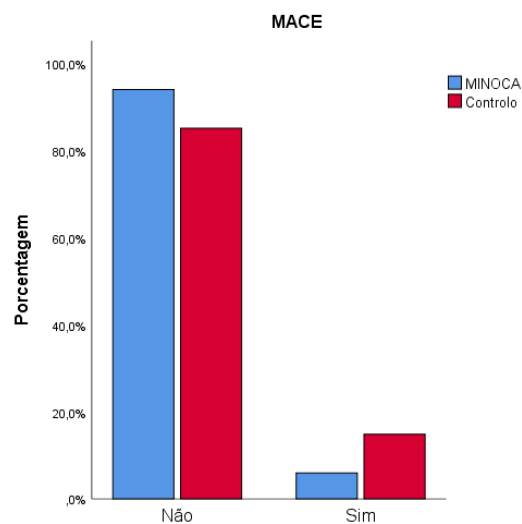


Figura 17 - Gráfico de barras comparativo da ocorrência de MACE entre MINOCAs e grupo de controlo

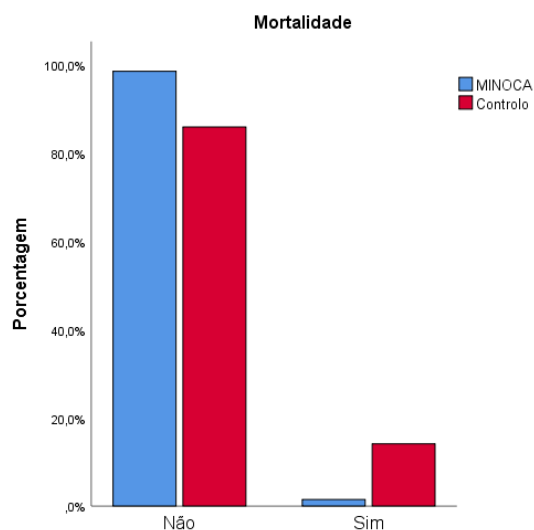


Figura 18 - Gráfico comparativo de ocorrência de mortalidade entre MINOCAs e grupo de controlo

Efetuuou-se, análise de sobrevivência para avaliar se há diferenças nos tempos de sobrevivência de cada evento nos dois grupos, MINOCAs e grupo de controlo (tabela 3).

O tempo máximo de seguimento dos doentes foi de um ano para o MINOCAs, e para o grupo de controlo de 3 anos. Para que os tempos de sobrevivência pudessem ser comparáveis só foi tida em conta a informação temporal de ocorrência, ou não, de evento até um ano de seguimento, sendo os tempos do grupo de controlo truncados a 12 meses.

Os indivíduos censurados correspondem, neste estudo, a indivíduos que durante o período de seguimento não apresentam ocorrência do evento e a indivíduos que não apresentam o evento porque tiveram outro que impede a ocorrência do evento em análise.

Tabela 3- Comparação dos tempos médios de sobrevivência nos dois grupos

	MACE		Mortalidade		Hospitalização	
	MINOCAs	Controlo	MINOCAs	Controlo	MINOCAs	Controlo
tempo médio de sobrevivência	0,96	0,92	0,99	0,97	0,98	0,93
standard error	0,020	0,012	0,015	0,007	0,014	0,012
valor - p (Log-Rank test)	0,180		0,023		0,102	

Quanto há ocorrência de MACE e após aplicar o teste de Log-Rank, verifica-se que não existem diferenças significativas nos dois grupos (*valor – p* = 0,180, tabela 3). No entanto, observando a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier (figura 19) verifica-se que existe algum afastamento no comportamento dos dois grupos e que os tempos de ocorrência de MACE são inferiores no grupo de controlo. O tempo médio de sobrevivência nos MINOCAs é de 0,96, superior ao tempo médio de sobrevivência no grupo de controlo, 0,92.

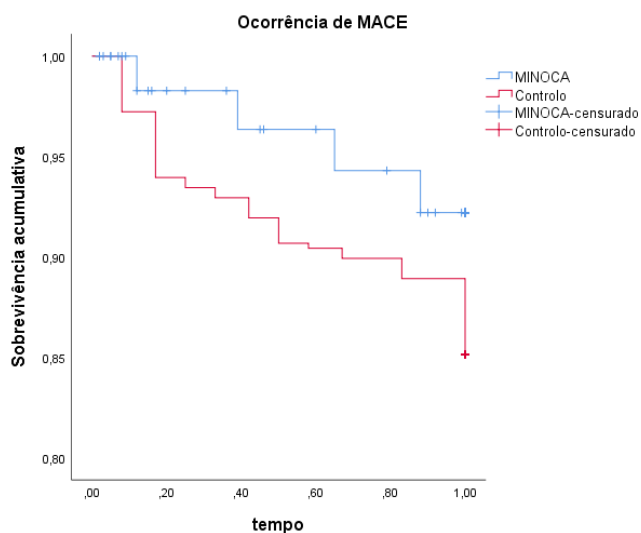


Figura 19- Gráfico de sobrevivência de Kaplan-Meier relativo à ocorrência de MACE

Na ocorrência de mortalidade verifica-se que existem diferenças significativas nos dois grupos (*valor – p* = 0,023, tabela 3). Observando o gráfico de sobrevivência de Kaplan-Meier (figura 20) pode-se verificar que existe algum afastamento no comportamento dos dois grupos e que os tempos de ocorrência de mortalidade são maioritariamente inferiores no grupo de controlo. No entanto, estas diferenças significativas podem justificar-se pelo facto de, no grupo de controlo, existir um grande número de ocorrência de mortalidade exatamente ao ano. O tempo médio de sobrevivência é de 0,985, superior nos MINOCAs relativamente ao grupo de controlo cujo tempo médio de sobrevivência é 0,97.

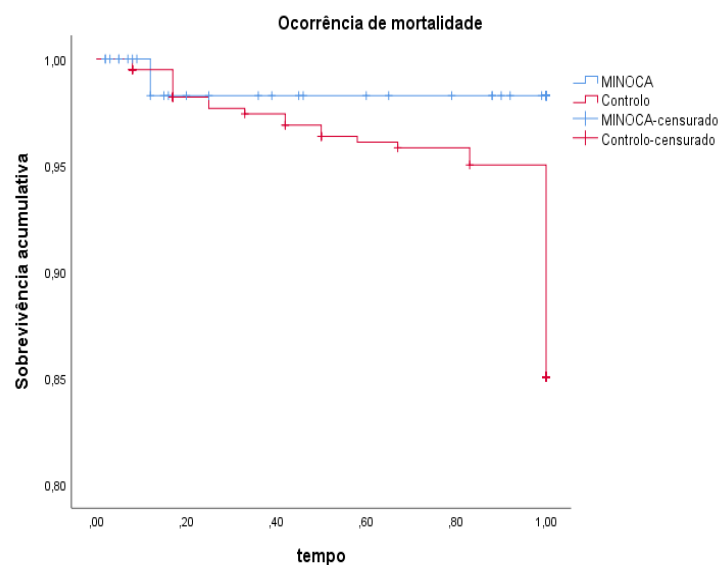


Figura 20- Gráfico de sobrevivência de Kaplan-Meier relativo à ocorrência de mortalidade

Na ocorrência de hospitalização verifica-se que não existem diferenças significativas nos dois grupos ($\text{valor} - p = 0,102$, tabela 3). No entanto, observando o gráfico de sobrevivência de Kaplan-Meier (figura 21) pode-se verificar que existe algum afastamento no comportamento dos dois grupos e que os tempos de ocorrência de hospitalização são sempre inferiores no grupo de controlo. O tempo médio de sobrevivência é de 0,978, superior nos MINOCAs relativamente ao grupo de controlo cujo tempo médio de sobrevivência é 0,925.

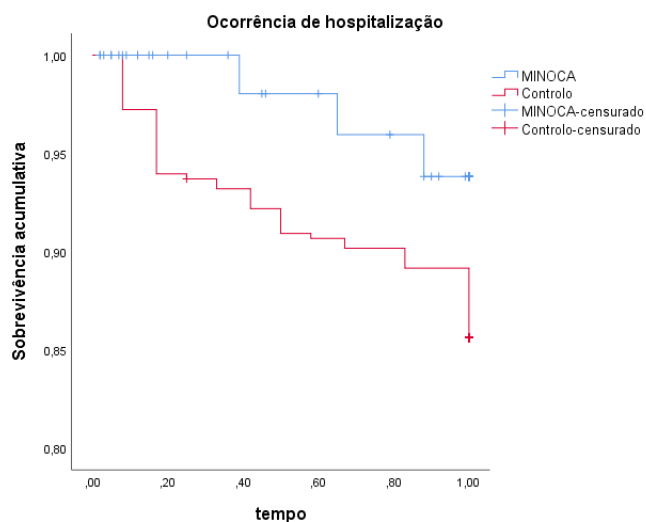


Figura 21- Gráfico de sobrevivência de Kaplan-Meier relativo à ocorrência de hospitalização

4.2 MINOCAs

No decorrer deste capítulo serão alvo de estudo apenas os doentes identificados com MINOCAs e serão apresentadas possíveis respostas às questões referidas como motivação do estudo (capítulo 1.3).

4.2.1 Associação entre meios complementares de diagnóstico e ocorrência de desfecho

Para avaliar a associação entre a ocorrência de um desfecho pior (MACE, mortalidade, hospitalização e recorrência ao SU), e os meios complementares de diagnóstico (resultados de análises, alterações no ecocardiograma, ECG e cateterismo), foi aplicado o teste de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas e o teste de independência do qui-quadrado ou teste exato de Fisher para as variáveis qualitativas (tabela 4).

Tabela 4- Associação da ocorrência de desfecho pior e os meios complementares de diagnóstico obtido pela análise univariada

	MACE	Mortalidade	Hospitalização	Recorrência ao SU	Pelo menos um desfecho pior
Troponina máx ^a	0,146	0,505	0,211	0,800	0,729
Creatinina ^a	0,015	0,101	0,060	0,149	0,021
LDL ^a	0,120	0,148	0,293	0,173	0,084
Sem alterações isquêmicas ^{b(1)}	0,108	1,000	0,035	0,267	0,219
Classificação do Ecocardiograma ^{b(1)}	1,000	0,295	1,000	0,186	0,092
Coronárias angiograficamente normais ^{b(1)}	0,427	1,000	0,211	0,267	0,219
Estenose (0 - 50%) ^{b(1)}	0,581	1,000	0,587	0,361	0,682

a. Teste U de Mann Whitney para variáveis quantitativas.

b. Teste de independência do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis qualitativas.

No que diz respeito às variáveis quantitativas, pode-se verificar que apenas a variável creatinina apresenta resultados estatisticamente significativos, (*valor – $p < 0,05$* , tabela 4) quando associado com a ocorrência de MACE ou de pelo menos um desfecho pior.

Essas diferenças podem ser constatadas através da observação das caixas de bigodes (figuras 22 e 23), onde se pode verificar que nos indivíduos onde há ocorrência de MACE ou de pelo menos um desfecho pior, os valores de creatinina são superiores.

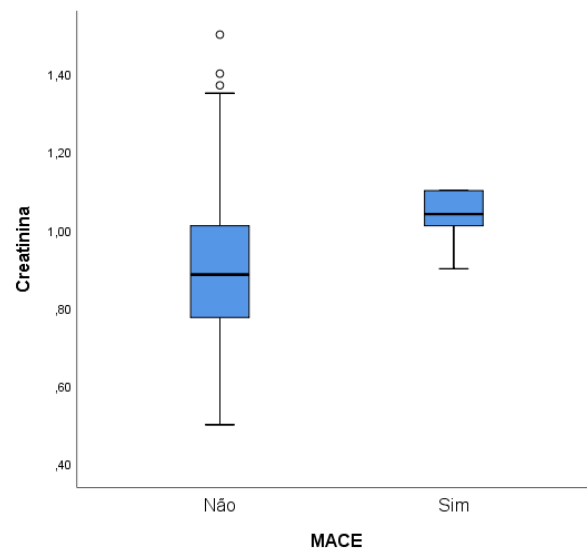


Figura 22 - Caixa de bigodes da associação da creatinina com ocorrência de MACE

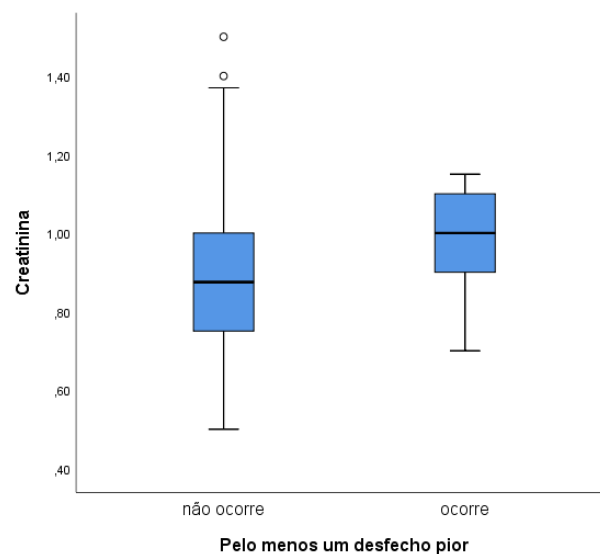


Figura 23- Caixa de bigodes da associação da creatinina com ocorrência de pelo menos um desfecho pior

Foi construída a curva ROC e verifica-se que a creatinina tem capacidade razoável para discriminar a ocorrência de MACE (*valor - p* = 0,015), com uma *AUC* = 0,782 (com *IC* [0,657 – 0,907]) (figura 24). O valor de corte sugerido pelo valor máximo do índice de Youden é 0,895, correspondente a 100% de sensibilidade e 53,3% de especificidade.

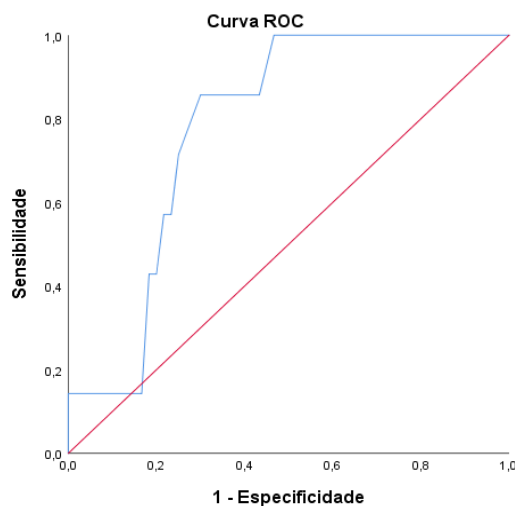


Figura 24- Curva ROC da associação da creatinina com ocorrência de MACE

Foi construída a curva ROC e verifica-se a creatinina tem capacidade para discriminar a ocorrência de pelo menos um desfecho pior e que ela é significativa (*valor - p* = 0,022), com uma *AUC* = 0,688 (com *IC* [0,555 – 0,820]) (figura 25). O valor de corte sugerido para um valor máximo do índice de Youden foi de 0,885, correspondente a 82,4% de sensibilidade e 54% de especificidade.

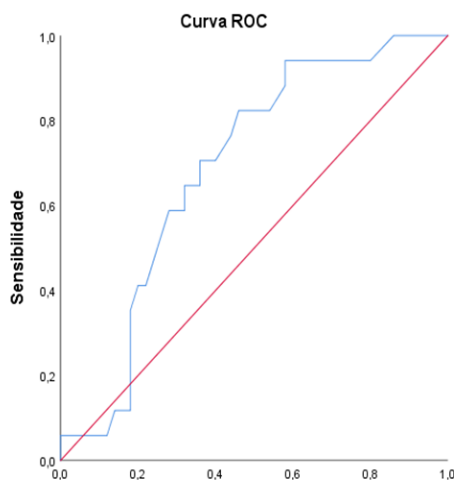


Figura 25- Curva ROC da associação da creatinina com a ocorrência de pelo menos um desfecho pior

Relativamente às variáveis qualitativas verifica-se que os resultados obtidos são estatisticamente significativos na associação da variável sem alterações isquémicas com a ocorrência de hospitalização. Verifica-se que há uma maior proporção de doentes hospitalizados e que não apresentam alterações isquémicas, comparativamente aos que apresentam alterações isquémicas, como se pode observar no gráfico de barras (figura 26).

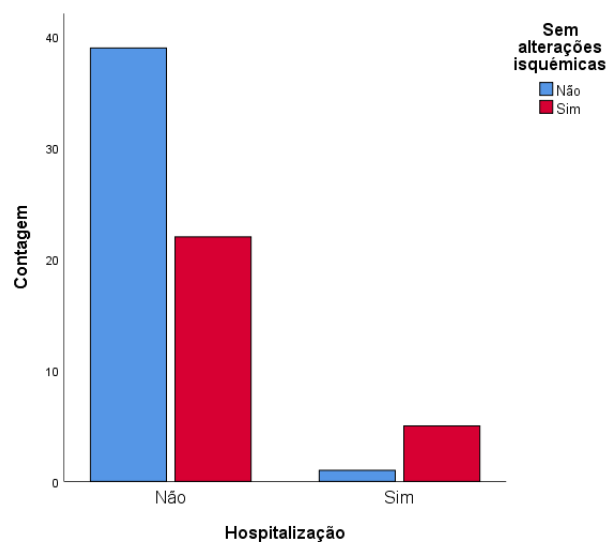


Figura 26 - Gráfico de barras da associação de doentes hospitalizados que apresentam alterações isquémicas

Efetuuou-se regressão logística múltipla com o objetivo de estimar a probabilidade associada à ocorrência de cada um dos desfechos piores em função das variáveis consideradas como meios complementares. Como variáveis dependentes foram utilizadas a ocorrência de MACE, mortalidade, hospitalização, recorrência ao SU e pelo menos um desfecho pior e para cada uma destas, as variáveis independentes selecionadas foram os meios complementares de diagnóstico, ou seja, troponina, creatinina, LDL, sem alterações isquémicas, classificação do ecocardiograma, coronárias angiograficamente normais e estenose (0 - 50 %) (tabela 5).

Tabela 5 – Associação entre ocorrência de desfecho pior e meios complementares de diagnóstico obtido modelo de regressão logística múltipla

	MACE			Mortalidade			Hospitalização			Recorrência ao SU			Pelo menos um desfecho pior		
	S: 3	N: 57	Exp(B)	S: 2	N: 61	Exp(B)	S: 2	N: 58	Exp(B)	S: 0	N: 53	Exp(B)	S: 2	N: 49	Exp(B)
	valor – p			valor – p			valor – p			valor – p			valor – p		
Variáveis Quantitativas	Troponina máx	0,169	1,068	0,997	0,006	0,006	0,086	1,085	1,013	0,668	1,013	0,668	0,734	1,010	0,668
	Creatinina	0,115	799,437	0,992	3,5 x 10 ⁻⁷⁴	3,5 x 10 ⁻⁷⁴	0,284	4,620	0,845	0,901	0,845	0,901	0,123	7,494	0,901
	LDL	0,236	0,963	0,994	1,332	1,332	0,318	0,977	0,987	0,376	0,987	0,376	0,319	0,987	0,376
Variáveis Qualitativas	Sem alterações isquêmicas (1)	0,128	0,055	0,997	6,9 x 10 ⁻¹⁰	6,9 x 10 ⁻¹⁰	0,197	0,116	0,186	0,064	0,186	0,064	0,121	0,276	0,064
	Classificação do Ecocardiograma(1)	0,578	0,432	0,997	1,3 x 10 ⁻²⁰	1,3 x 10 ⁻²⁰	0,658	0,479	8,086	0,107	8,086	0,107	0,237	3,306	0,107
	Coronárias angiograficamente normais (1)	0,360	3,269	0,995	0,000	0,000	0,194	5,112	1,978	0,468	1,978	0,468	0,535	1,652	0,468
	Estenose (0-50%)	0,998	1,4 x 10 ⁻⁹	0,999	0,000	0,000	0,999	2,19 x 10 ⁻⁸	0,514	0,541	0,514	0,541	0,813	0,780	0,541
R ²		0,602		1,000			0,459		0,261			0,261	0,271		
Porcentagem de acerto*		96,8		100,0			95,2		84,1			84,1	79,4		

*valor de corte = 0,5

Com exceção da ocorrência de mortalidade, verifica-se, através da análise do pseudo R^2 , que a qualidade do modelo é baixa. No entanto, a percentagem global de acerto do modelo em relação à resposta real é elevada (acima dos 80%) e foi determinada para um valor de corte de 0,5.

De um modo geral, verificamos que nenhuma das variáveis apresenta resultados estatisticamente significativos o que nos permite afirmar que a análise efetuada é inconclusiva. Estes resultados podem justificar-se pelo facto de existirem poucas ocorrências de eventos para cada uma das variáveis de resposta em estudo.

Apesar de existirem resultados estatisticamente significativos quando efetuada uma análise univariada, estes resultados perdem significado na análise multivariada quando ajustados à presença de outros fatores.

Verificou-se que a multicolinearidade das variáveis independentes não era relevante, visto que, valor máximo de VIF observado é inferior a 1,5.

4.2.2 Associação entre fatores de risco cardiovascular tradicional e ocorrência de desfecho

Para avaliar a associação entre a ocorrência de um desfecho pior (MACE, mortalidade, hospitalização e recorrência ao SU), e os fatores de risco cardiovascular tradicional, foi efetuado o teste de independência do qui-quadrado (tabela 6).

Verificam-se alguns resultados estatisticamente significativos (tabela 6), nomeadamente no que diz respeito à variável fibrilhação auricular quando associadas com a ocorrência de MACE, mortalidade e hospitalização e à variável insuficiência cardíaca quando associada com ocorrência de mortalidade.

Observando o gráfico de barras (figura 27) verifica-se que a proporção de casos de mortalidade é maior quando ocorre fibrilhação auricular. Há 25% de casos de mortalidade quando ocorre fibrilhação auricular e apenas 2% de casos de mortalidade quando não ocorre fibrilhação auricular.

Quando analisadas as proporções de ocorrência de MACE e de hospitalização, verifica-se que são semelhantes caso ocorra ou não fibrilhação auricular. Há uma percentagem de 42,9% de ocorrência de MACE caso não ocorra fibrilhação e 57,1% caso ocorra fibrilhação auricular. Para a ocorrência de hospitalização, a percentagem é de 50% caso ocorra ou não fibrilhação auricular.

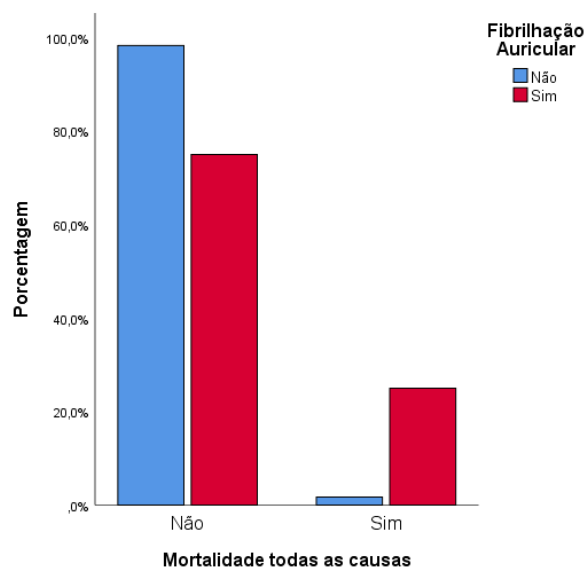


Figura 27- Gráfico de barras que traduz a associação entre mortalidade e FA

Na avaliação da associação entre insuficiência cardíaca e ocorrência de mortalidade, verifica-se que este evento não ocorre caso não haja insuficiência cardíaca. Há uma percentagem de 33,3% de ocorrência de mortalidade (figura 28).

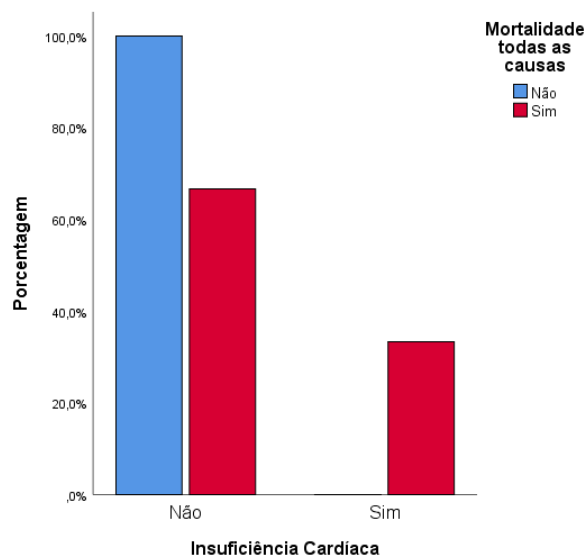


Figura 28- Gráfico de barras que traduz a associação entre mortalidade e insuficiência cardíaca

Tabela 6 - Associação entre desfecho pior e fatores de risco cardiovascular tradicional obtido pela análise univariada

	MACE	Mortalidade	Hospitalização	Recorrência ao SU	Pelo menos um desfecho pior	Estenose (0 - 50%)
HTA ^a	0,094	0,549	0,168	0,315	0,059	0,714
DM ^a	0,279	0,389	0,217	0,093	0,013	0,125
Dislipidemia ^a	0,675	0,249	1,000	1,000	0,397	0,707
Antecedentes Tabágicos ^a	0,600	1,000	0,291	0,689	1,000	1,000
Obesidade ^a	0,649	0,539	0,609	0,466	0,504	0,671
SAOS ^a	1,000	1,000	1,000	0,094	0,156	0,356
História Familiar ^a	1,000	1,000	0,549	0,647	1,000	1,000
Fibrilhação Auricular ^a	0,032	0,036	0,019	1,000	0,408	0,585
Insuficiência Cardíaca ^e	0,104	0,045	0,090	1,000	0,254	1,000
Doença Arterial Periférica ^a	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Angina Estável ^a	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,446
EAM ^f	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
AVC ^a	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Nº de Fatores de Risco Cardiovascular Tradicional	0,246	0,717	0,087	0,085	0,166	0,613

Teste de independência do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis qualitativas.

Verificam-se também resultados estatisticamente significativos no que diz respeito à associação de DM e ocorrência de pelo menos um desfecho pior (*valor – p = 0,013*, tabela 6).

Efetuuou-se regressão logística múltipla com o objetivo de estimar a probabilidade associada à ocorrência de cada um dos desfechos piores em função das variáveis consideradas como fatores de risco cardiovascular cerebral (tabela 7).

Verifica-se, através da análise do valor R^2 , que a qualidade de ajustamento do modelo é baixa para a diversas variáveis de resposta. No entanto, a percentagem global de acerto do modelo em relação à resposta real é elevada (acima dos 79%) e foi determinada para um valor de corte de 0,5.

De um modo geral verifica-se que nenhuma das variáveis apresenta resultados estatisticamente significativos o que nos permite afirmar que a análise efetuada é inconclusiva. Estes resultados podem justificar-se pelo facto de existirem poucas ocorrências de cada um dos desfechos piores.

Apesar de existirem resultados estatisticamente significativos quando efetuada uma análise univariada, estes resultados perdem significado quando associados à presença de outros fatores visto que os seus efeitos são ajustados.

Verificou-se que a multicolinearidade das variáveis independentes não era relevante, visto que, valor máximo de VIF observado é inferior a 1, 6.

Tabela 7 - Associação entre ocorrência de desfecho pior e fatores de risco cardiovascular tradicional obtida pelo modelo de regressão logística múltipla

	MACE		Mortalidade		Hospitalização		Reocorrência ao SU		Pelo menos um desfecho pior		Estenose (0 - 50%)	
	S: 1 valor - p	N: 59 Exp(B)	S: 2 valor - p	N: 64 Exp(B)	S: 1 valor - p	N: 60 Exp(B)	S: 2 valor - p	N: 53 Exp(B)	S: 6 valor - p	N: 47 Exp(B)	S: 1 valor - p	N: 57 Exp(B)
HTA	0,998	0,000	0,998	0,000	0,998	0,000	0,316	0,398	0,264	0,367	0,495	0,506
DM	0,601	0,534	0,670	0,439	0,341	0,249	0,292	0,368	0,068	0,194	0,170	0,190
Dislipidemia	0,857	0,829	0,997	$6,4 \times 10^{-7}$	0,320	0,195	0,741	0,783	0,737	1,260	0,203	0,268
Antecedentes Tabágicos	0,188	0,243	0,997	$7,25 \times 10^{-15}$	0,089	0,103	0,506	0,568	0,768	0,781	0,419	2,814
Obesidade	0,741	0,688	0,197	0,093	0,584	0,494	0,776	0,785	0,827	0,839	0,157	21,699
SAOS	0,999	$2,67 \times 10^{-8}$	1,000	19,032	0,999	$2,08 \times 10^{-8}$	0,400	0,276	0,607	0,454	0,410	0,175
História Familiar	0,916	0,872	0,999	$1,66 \times 10^{-8}$	0,524	0,380	0,603	0,604	0,771	0,758	0,720	1,596
Fibrilhação Auricular	0,514	0,465	0,997	0,000	0,512	0,430	0,381	3,064	0,560	1,892	0,999	$6,4 \times 10^{-8}$
Insuficiência Cardíaca	1,000	0,000	1,000	0,003	1,000	0,000	1,000	$9,66 \times 10^{-7}$	1,000	0,000	1,000	0,276
Doença Arterial Periférica	1,000	3,979	1,000	1,588	1,000	3,854	1,000	$3,25 \times 10^{-8}$	1,000	$3,35 \times 10^{-8}$	1,000	$9,9 \times 10^{-8}$
Angina Estável	0,999	$3,7 \times 10^{-7}$	1,000	0,807	0,999	$1,87 \times 10^{-7}$	0,929	1,165	0,893	1,266	0,783	0,665
EAM	1,000	$1,22 \times 10^{-8}$	1,000	$8,25 \times 10^{-7}$	1,000	$1,4 \times 10^{-7}$	1,000	$2,96 \times 10^{-8}$	1,000	$5,34 \times 10^{-8}$	1,000	$1,76 \times 10^{-8}$
AVC	1,000	$2,14 \times 10^{-8}$	1,000	13,744	1,000	$1,45 \times 10^{-8}$	1,000	$4,82 \times 10^{-8}$	1,000	$5,05 \times 10^{-8}$	1,000	$3,02 \times 10^{-7}$
R ²	0,397		0,644		0,489		0,191		0,281		0,294	
Percentagem de acerto*	89,6		98,5		91,0		82,1		79,1		86,6	

* valor de corte = 0,5

4.2.3 Associação entre *score* de GRACE e ocorrência de desfecho

Para avaliar a associação entre o *score* de GRACE e a ocorrência de MACE, mortalidade, hospitalização, recorrência ao SU e pelo menos um destes desfechos, foi efetuado o Teste de Mann-Whitney (tabela 8).

Tabela 8 - Associação entre *score* de GRACE e a ocorrência de desfecho pior

	MACE	Mortalidade	Hospitalização	Recorrência ao SU	Pelo menos um desfecho pior
<i>score</i> de GRACE	0,027	0,026	0,091	0,981	0,182

Teste U de Mann Whitney para variáveis quantitativas.

Verifica-se que para a ocorrência de MACE e de mortalidade, os resultados obtidos são estatisticamente significativos, o que nos sugere que o *score* de GRACE é preditor de MACE e mortalidade.

Posteriormente foram elaboradas as caixas de bigodes (figuras 29 e 30, respetivamente), onde se pode constatar que nos casos onde se verifica a ocorrência de MACE e mortalidade, o valor do *score* de GRACE é superior.

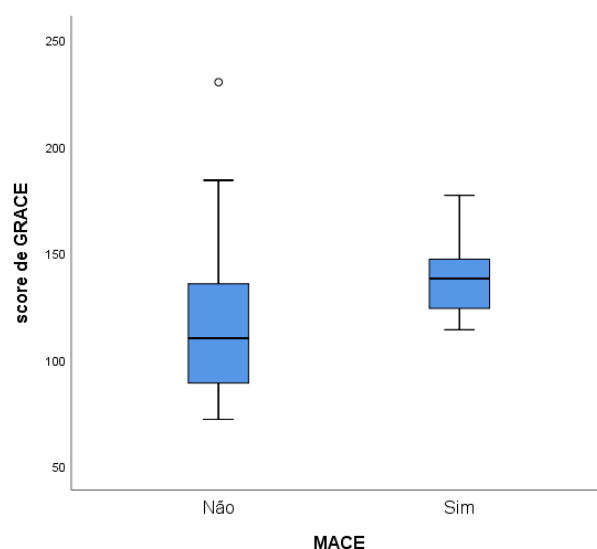


Figura 29- Caixa de bigodes da associação do *score* de GRACE e ocorrência de MACE

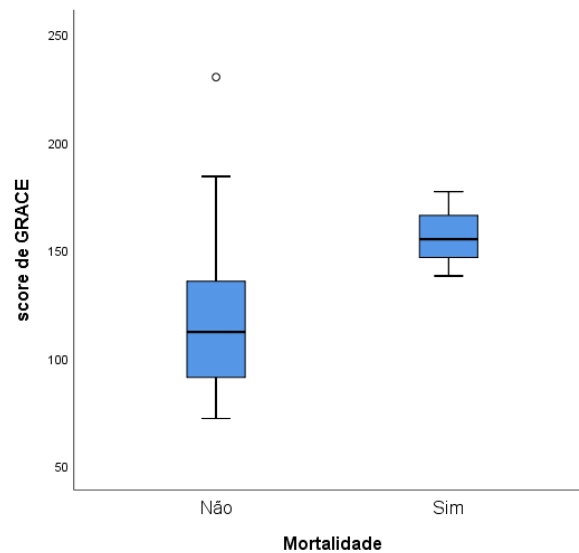


Figura 30 - Caixa de bigodes da associação do score de GRACE e ocorrência de mortalidade

Com o objetivo de avaliar a capacidade do score de GRACE discriminar a ocorrência de MACE e de mortalidade, foram construídas as respectivas curva ROC (figuras 31 e 32, respetivamente).

Através da curva ROC (figura 31), observa-se que o score de GRACE tem capacidade para discriminar a ocorrência de MACE. A $AUC = 0,757$ (com IC [0,624-0,890]), sendo o valor máximo do índice de Youden 0,567 que corresponde a uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 56,7%, e o valor de corte estimado de 113,5.

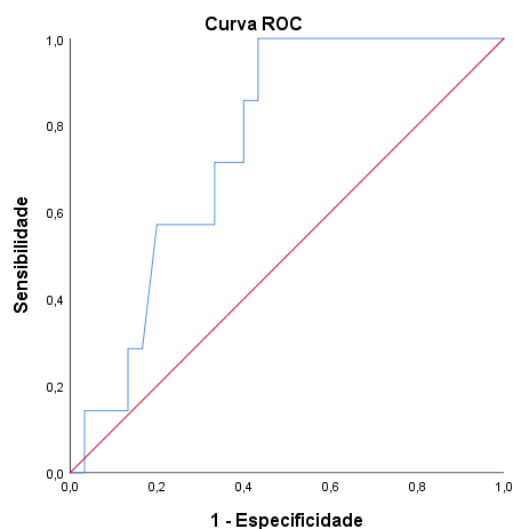


Figura 31- Curva ROC da associação entre score de GRACE e ocorrência de MACE

Através da curva ROC (figura 32), observa-se que o *score* de GRACE tem capacidade de discriminar a ocorrência de mortalidade. A $AUC = 0,883$ (com IC [0,781-0,985]) sendo o valor máximo do índice de Youden 0,797 que corresponde a uma sensibilidade 100% e uma especificidade de 79,7%, e o valor de corte estimado de 137,5. É de salientar que este valor é muito próximo do valor de referência para o qual o *score* de GRACE é indicador de risco, 140 [11, 12].

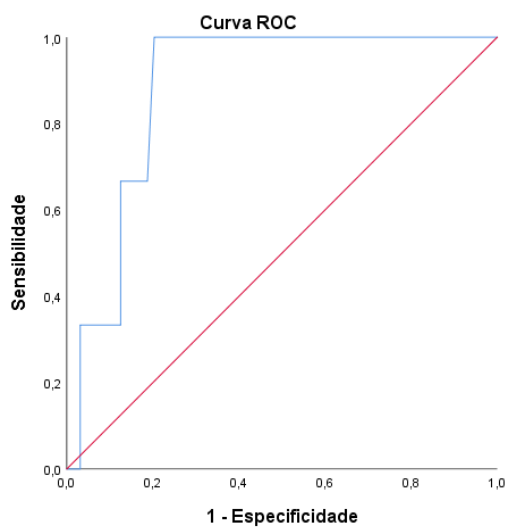


Figura 32- Curva ROC da associação entre score de GRACE e ocorrência de mortalidade

4.2.4 Associação entre Diagnóstico Definitivo e melhoria no prognóstico

Com o intuito de avaliar se existe associação entre o diagnóstico definitivo e a ocorrência de um desfecho pior, e se esta é ou não significativa, foi aplicado o teste de independência do qui-quadrado. Na tabela 9 verifica-se que a percentagem de ocorrência de cada desfecho consoante se conheça ou não o diagnóstico definitivo.

Tabela 9 – Percentagem de ocorrência de desfecho pior conhecido o Diagnóstico Definitivo e associação entre diagnóstico definitivo e ocorrência de desfecho pior

		MACE	Mortalidade	Hospitalização	Recorrência ao SU	Pelo menos um desfecho pior
Diagnóstico Definitivo	Sim	5,3%	0,0%	5,3%	26,3%	26,3%
	Não	12,5%	6,3%	10,4%	16,7%	25,0%
	valor – p	0,66	0,55	0,67	0,49	1,00

Teste de independência do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis qualitativas.

Apesar das diferenças existentes não serem estatisticamente significativas, (tabela 9), verifica-se que a percentagem de ocorrência de MACE, mortalidade e hospitalização é superior quando não é conhecido o diagnóstico definitivo e, como tal, sugere-nos a evidência de que conhecida a causa o prognóstico melhora. Relativamente à recorrência ao SU e pelo menos um desfecho pior esta relação não se verifica.

4.2.5 Associação entre a Medicação após a alta e impacto no prognóstico

Foi efetuada análise univariada com recurso ao teste de independência do qui-quadrado ou teste exato de Fisher com o objetivo de avaliar se existe alguma associação entre a administração de determinado fármaco e o prognóstico, ou seja, ocorrência de um evento (MACE, mortalidade, hospitalização, recorrência ao SU e pelo menos um desfecho pior).

Verifica-se que existe uma associação estatisticamente significativa entre ocorrência do evento recorrência ao SU e pelo menos um desfecho pior com o fármaco I-P2Y12 (tabela 10). As percentagens de recorrência ao SU e de pelo menos um desfecho pior são de 43,8% e de 50%, respetivamente, para utentes que tomaram o fármaco I-P2Y12, sendo em ambos os casos superior à percentagem de ocorrência destes eventos caso o fármaco não tenha sido tomado (tabela 10).

Tabela 10- Percentagens de ocorrência de desfecho com recurso à toma de cada classe farmacológica e associação entre a classe farmacológica e ocorrência de desfecho pior

		MACE	Mortalidade	Hospitalização	Recorrência ao SU	Pelo menos um desfecho pior
IECA/ARA	Sim	5,9%	6,1%	10,2%	18,4%	26,5%
	Não	12,2%	0,0%	5,9%	23,5%	23,5%
	<i>valor – p</i>	0,667	0,563	1,000	0,727	1,000
ARB	Sim	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%	50,0%
	Não	10,9%	4,7%	9,4%	18,8%	25,0%
	<i>valor – p</i>	1,000	1,000	1,000	0,358	0,452
BB	Sim	12,5%	5,0%	10,0%	22,5%	27,5%
	Não	7,7%	3,8%	7,7%	15,4%	23,1%
	<i>valor – p</i>	0,695	1,000	1,000	0,478	0,688
AAS	Sim	12,8%	2,6%	12,8%	23,1%	28,2%
	Não	7,4%	7,4%	3,7%	14,8%	22,2%
	<i>valor – p</i>	0,691	0,563	0,388	0,407	0,585
I-P2Y12	Sim	12,5%	0,0%	12,5%	43,8%	50,0%
	Não	10,0%	6,0%	8,0%	12,0%	18,0%
	<i>valor – p</i>	1,000	1,000	0,627	0,010	0,020
NOAC	Sim	16,7%	16,7%	16,7%	16,7%	33,3%
	Não	9,3%	1,9%	7,4%	20,4%	24,1%
	<i>valor – p</i>	0,602	0,083	0,298	1,000	0,489
Estatina	Sim	11,5%	3,8%	11,5%	19,2%	25,0%
	Não	7,1%	7,1%	0,0%	21,4%	28,6%
	<i>valor – p</i>	1,000	0,517	0,328	1,000	0,744
Teste de independência do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis qualitativas						

Quando aplicado o modelo de regressão logística múltipla verifica-se que existe consistência com a análise univariada, uma vez que a variável que se apresenta como estatisticamente significativa é I-P2Y12 quando associada com a ocorrência dos eventos recorrência ao SU e pelo menos um desfecho pior (tabela 11). Quando analisamos o efeito de risco podemos verificar que existe um efeito de

proteção associado ($Exp(B) > 1$, tabela 11), ou seja, em ambos os casos, não tomar o fármaco tem menos riscos associados.

Verificou-se que a multicolinearidade das variáveis independentes não era relevante, visto que, valor máximo de VIF observado é inferior a 1,9.

Tabela 11 - Associação entre ocorrência de desfecho pior e à toma de cada classe farmacológica obtido pelo modelo de regressão logística múltipla

	MACE		Mortalidade		Hospitalização		Recorrência ao SU		Pelo menos um desfecho pior	
	S: 0	N: 59 Exp(B)	S: 0	N: 63 Exp(B)	S: 1	N: 60 Exp(B)	S: 3	N: 52 Exp(B)	S: 7	N: 43 Exp(B)
	valor - p		valor - p		valor - p		valor - p		valor - p	
IECA/ARA	0,746	1,474	0,999	$2,3 \times 10^{-7}$	0,906	1,159	0,449	0,547	0,831	0,850
ARB	0,999	0,000	0,999	0,000	1,000	0,228	0,414	4,558	0,822	1,481
BB	0,462	2,080	0,408	4,353	0,583	1,914	0,402	2,001	0,556	1,515
AAS	0,174	7,556	0,397	5,635	0,998	$1,0 \times 10^{-9}$	0,512	2,071	0,275	2,961
I-P2Y12	0,897	1,136	0,998	0,000	0,766	1,363	0,009	7,293	0,009	6,382
NOAC	0,154	9,627	0,119	$4,3 \times 10^{-10}$	0,998	$1,0 \times 10^{-9}$	0,566	2,155	0,113	6,017
Estatina	0,504	0,389	0,232	0,105	0,999	$2,5 \times 10^{-7}$	0,409	0,361	0,199	0,256
R ²	0,119		0,362		0,296		0,230		0,211	
Percentagem de acerto*	89,4		95,5		92,4		83,3		75,8	

*valor de corte = 0,5

4.2.6 Associação entre alterações da contractilidade segmentar inicial ou posterior

Com o intuito de avaliar se a variável alterações da contractilidade segmentar apresentou mudanças entre o diagnóstico inicial e posterior foi aplicado o teste de Mc Nemar (tabela 12). Verifica-se que existem diferenças significativas entre a variável registrada no diagnóstico inicial e na avaliação posterior, o que indica que houve algumas alterações no que diz respeito aos doentes registrados com alterações da contractilidade segmentar inicial para os que registaram alterações da contractilidade segmentar posterior.

Tabela 12- Associação entre alterações da contractilidade segmentar inicial e posterior

Alterações da contractilidade segmentar				
		Posterior		
		Não	Sim	Total
Inicial	Não	40	0	40
	Sim	21	5	26
Total		61	5	66
valor – p		0,00		

Teste de Mc Nemar

Verifica-se que dos 26 indivíduos que no diagnóstico inicial apresentaram alterações da contractilidade segmentar apenas 5 doentes registaram essas alterações na avaliação posterior, o que indica que 21 doentes recuperaram a função no seguimento como se pode observar no gráfico de barras (figura 33).

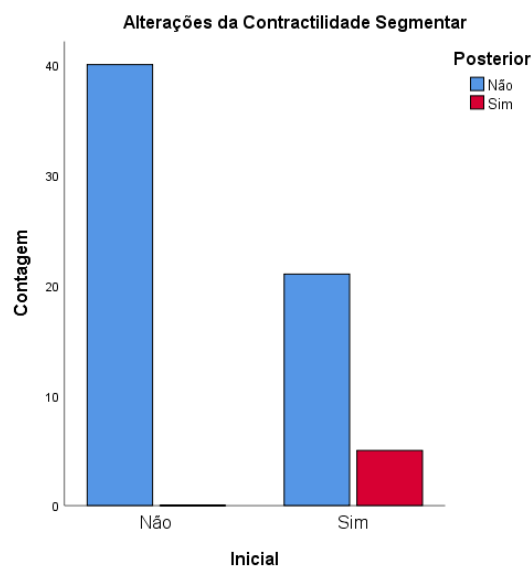


Figura 33- Gráfico de barras comparativo das alterações da contractilidade segmentar inicial e posterior

4.2.7 Associação entre FEVE inicial ou FEVE posterior

Com o intuito de avaliar se a variável FEVE apresentou mudanças entre o diagnóstico inicial e posterior foi aplicado o teste de Mc Nemar (tabela 13).

Tabela 13- Associação entre FEVE inicial e posterior

		FEVE		
		Posterior		
		Não	Sim	Total
Inicial	Não	23	1	24
	Sim	4	1	5
Total		27	2	29
valor – p		0,375		
Teste de Mc Nemar				

Verifica-se que não existem diferenças significativas entre a variável registada no diagnóstico inicial e na avaliação posterior (tabela 13), o que nos indica que houve poucas alterações no que diz respeito aos doentes registados com FEVE inicial para os que registaram FEVE posterior.

Verifica-se que dos 10 indivíduos que no diagnóstico inicial apresentaram alterações FEVE apenas houve o registo da avaliação posterior de 5 doentes. Desses 5, apenas 1 manteve FEVE baixa, o que nos indica que 4 doentes recuperaram a função no seguimento.

4.2.8 Associação entre os doentes que recuperam as funções no seguimento e o prognóstico

Com o intuito de avaliar a associação existente entre os doentes que recuperam as funções no seguimento e o prognóstico, foi aplicado um filtro que seleccionasse apenas os indivíduos que apresentassem alterações da contractilidade segmentar inicial e FEVE inicial baixa, respetivamente. Para avaliar se as associações existentes foi aplicado o teste de independência do qui-quadrado. As subsecções seguintes estão subdivididas em alterações da contractilidade segmentar e FEVE.

4.2.8.1 Alterações da contractilidade segmentar

Verifica-se que não existem diferenças significativas entre a ocorrência de cada evento e as alterações da contractilidade segmentar posterior (tabela 14). Este facto pode justificar-se por haver um número muito reduzido de ocorrência de cada um dos eventos. No entanto, observa-se que a percentagem de ocorrência de cada um dos eventos é superior nos doentes que não recuperaram a função no seguimento, o que nos sugere que os doentes que recuperam têm uma melhoria do prognóstico comparativamente aos que não recuperam.

A título exemplificativo apresenta-se o gráfico de barras que evidencia a associação existente entre ocorrência de MACE e existência de alterações da contractilidade segmentar posterior e que ilustra o descrito anteriormente (figura 34).

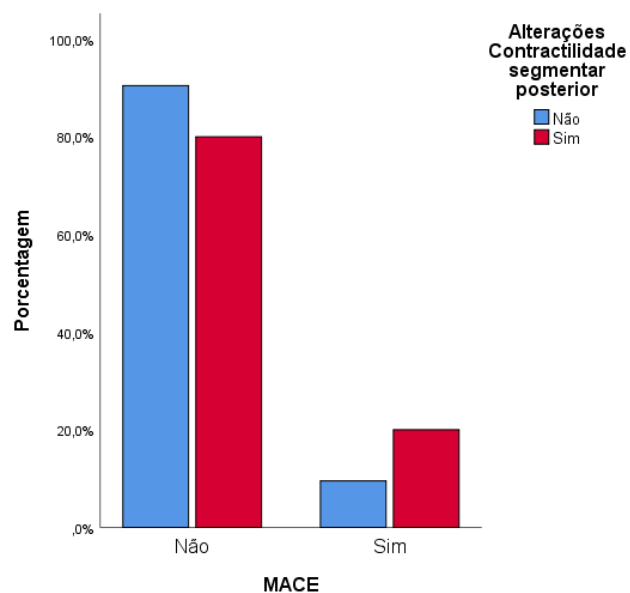


Figura 34- Gráfico de barras que traduz a associação entre ocorrência de MACE e alterações da contractilidade segmentar posterior

Tabela 14 - Associação entre alterações da contractilidade segmentar posterior e ocorrência de evento

	MACE		mortalidade		hospitalização		recorrência ao SU		pelo menos um desfecho pior		Total
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	
Não	19	2	19	2	20	1	18	3	16	5	21
Sim	4	1	4	1	4	1	4	1	3	2	5
Total	23	3	23	3	24	2	22	4	19	7	26
valor - p *	0,488		0,488		0,354		1		0,588		

* Teste exato de Fisher

4.2.8.2 FEVE

Verifica-se que não existem diferenças significativas entre a ocorrência de cada evento e o valor de FEVE posterior (tabela 15). Este facto pode justificar-se por haver um número muito reduzido de ocorrência de cada um dos eventos. Observa-se que não há ocorrência de MACE, de mortalidade nem de hospitalização nos doentes que apresentaram FEVE baixa. A única ocorrência de recorrência ao SU e de pelo menos um dos eventos corresponde ao único doente que não recuperou a função no seguimento.

Tabela 15 - Associação entre FEVE posterior e ocorrência de evento

	MACE		mortalidade		hospitalização		recorrência ao SU		pelo menos um desfecho pior		Total
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	
Não	4	0	4	0	4	0	4	0	4	0	4
Sim	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	1
Total	5	0	5	0	5	0	4	1	4	1	5
valor - p *	0,2										0,2

* Teste exato de Fisher

5. Conclusões

No decorrer deste estudo foram apresentados alguns procedimentos e métodos utilizados para avaliar associações existentes entre grupos, assim como independência entre variáveis.

O estudo realizado permitiu obter algumas conclusões no que diz respeito à comparação entre doentes com MINOCAs e grupo de controlo (verdadeiro SCA), das quais realçamos as seguintes:

- Os MINOCAs atingem predominantemente doentes do sexo feminino e no grupo de controlo há uma maior incidência em doentes do sexo masculino.
- MINOCAs e grupo de controlo (SCA) ocorrem em doentes com a mesma faixa etária, apesar deste resultado discordar do obtido em outros estudos [15, 16].
- No que diz respeito aos fatores de risco cardiovascular tradicional, estes diferem nos dois grupos, no que diz respeito a:
 - DM
 - Hábitos tabágicos
 - Dislipidemia
 - História familiar

Há uma maior incidência de cada uma destas variáveis em doentes do grupo de controlo, o que sugere que estes fatores de risco se associem a doença coronária mais grave.

- Os níveis de troponina são significativamente mais elevados em doentes do grupo de controlo do que nos doentes com MINOCA. 18% dos doentes com SCA apresentam níveis de troponina superior a 40ng/ml, enquanto que nos doentes com MINOCAs são apenas 2%.

Estes resultados sugerem que valores de troponina superiores a 40 ng/ml aumentam a probabilidade de doença coronária obstrutiva e que essa probabilidade aumenta de acordo com o aumento do nível de troponina.

- Nos MINOCAs a percentagem de diagnóstico de admissão com EAMCST é reduzida quando comparada com a sua ocorrência no grupo de controlo (11, 9% vs 31,7%, respetivamente).
- Os MINOCAs são frequentemente diagnosticados na admissão com EAMSST (88,1%).
- Nos MINOCAs há uma percentagem significativa de doentes que não apresentaram alterações da contractilidade segmentar (60,6%), no entanto, essa percentagem é reduzida nos doentes do grupo de controlo (6%). Assim, ausência de alterações na contractilidade segmentar tem valor discriminativo, sugerindo MINOCA.

- Doentes com MINOCA apresentam uma evolução mais favorável no internamento visto que apenas 7,5% evoluíram em killip > 1, enquanto que no grupo de controlo essa percentagem é de 25,9%;
- Doentes com MINOCA apresentam uma evolução mais favorável no seguimento a 1 ano:
 - 6% de ocorrência de MACE enquanto no grupo de controlo é de 15%;
 - 1,5% de ocorrência de mortalidade global enquanto no grupo de controlo é de 14%

Estes resultados são semelhantes aos de outros estudos internacionais:

- Pasupathy et al. Circulation 2015: 4,7% mortalidade global a 1 ano
- Kang et al. International J Cardiology 2011: 7,8% de MACE a 1 ano

Relativamente às associações estudadas no grupo de doentes com MINOCA, destacamos as seguintes conclusões:

- À semelhança do que acontece em doentes do grupo de controlo, o *score* de GRACE apresenta associações estatisticamente significativas com a ocorrência de MACE e mortalidade, apresentando uma boa capacidade discriminatória relativamente à ocorrência destes eventos. Este resultado é importante para a prática clínica, pois significa que o prognóstico de todos os doentes com diagnóstico de admissão com SCA cuja anatomia coronária ainda não é conhecida (sejam MINOCAS ou tenham doença obstrutiva) está a ser corretamente estratificado com o *score* de GRACE.
- Nos meios complementares de diagnóstico, apenas a creatinina se apresenta como significativa quando associada com a ocorrência de MACE e de pelo menos um desfecho pior, apresentando capacidade discriminatória no que diz respeito à ocorrência destes eventos e a variável sem alterações isquémicas com ocorrência de hospitalização.
- Nos fatores de risco cardiovascular tradicional existem algumas associações significativas das quais se destaca a fibrilhação auricular e a ocorrência de MACE, mortalidade e hospitalização, sendo que a percentagem de ocorrência destes eventos é superior quando ocorre fibrilhação auricular.

- Não se verificaram diferenças significativas a nível do prognóstico dos doentes com ou sem diagnóstico definitivo, no entanto, os dados percentuais sugerem pior prognóstico dos doentes sem diagnóstico definitivo, o que corrobora a atual recomendação de procurar a causa subjacente ao MINOCA.
- Apesar de não se terem verificado diferenças significativas a nível do prognóstico dos doentes que recuperaram a função alterações da contractilidade segmentar posterior, verificamos uma maior ocorrência destes eventos em doentes que não recuperaram a função.

Assim, perante uma suspeita de SCA, os níveis de troponina, o *score* de GRACE, o ecocardiograma (alterações da contratilidade segmentar), o ECG (EAMCST) e os fatores de risco cardiovascular (DM e hábitos tabágicos) podem ser indicativos da presença ou ausência de doença coronária obstrutiva significativa. O *score* de GRACE pode ser utilizado para estratificação de risco e prognóstico a longo prazo em doentes com MINOCA. Os doentes com MINOCA aparentam ter um prognóstico mais favorável do que doentes com SCA.

Como trabalho futuro existe a **criação de um índice** com boa capacidade de identificação dos casos de MINOCA. De acordo com o estudo efetuado, faria sentido que o *score* incluísse as variáveis que se evidenciaram mais no que diz respeito às diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, nomeadamente:

1. Ausência de alterações da contractilidade segmentar;

Verifica-se que nos MINOCAs há uma maior percentagem de indivíduos sem alterações da contractilidade segmentar inicial, enquanto que no grupo de controlo há uma maior percentagem de indivíduos com alterações da contractilidade segmentar inicial (figura 13). Assim, parece-nos um bom indicador de MINOCA o indivíduo não ter alterações da contractilidade segmentar inicial.

2. Níveis de troponina;

Verifica-se que 98% dos MINOCAs apresentam elevação dos níveis de troponina, no entanto, com valor inferior a 40 ng/ml.

Assim, a apresentação de elevação moderada dos níveis de troponina poderá contribuir para a identificação de MINOCA.

3. Score de GRACE;

Verifica-se que o *score* de GRACE tem capacidade discriminativa para ocorrência de MACE e mortalidade nos doentes com MINOCA.

Assim, pode ser utilizado para estratificação de risco e prognóstico a longo prazo em doentes com MINOCA.

4. Hábitos tabágicos

Verifica-se que há uma maior frequência desta variável em doentes do grupo de controlo (figura 11). Não ter hábitos tabágicos sugere uma maior probabilidade do indivíduo ser MINOCA.

5. DM

Verifica-se que há uma maior incidência desta variável em doentes do grupo de controlo (figura 12). Não ter DM sugere uma maior probabilidade do indivíduo ser MINOCA.

6. Creatinina

Verifica-se que a creatinina tem capacidade para discriminar a ocorrência de MACE e de pelo menos um desfecho pior, sendo que os eventos ocorrem para maiores valores de creatinina.

Assim, o indivíduo apresentar elevação dos níveis de creatinina parece ser indicador de MINOCA.

Bibliografia

- [1] World Health Organization, 2016. [Online]. Available: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/Social_squares_20182.jpeg?ua=1 [Acedido em 2018]
- [2] Instituto Nacional da Estatística, I.P. Estatística da saúde 2016. Lisboa – Portugal. ISSN 2183-1637. (2018) Lisboa-Portugal.
- [3] Kristian Thygesen, [et al.]. *Fourth universal definition of myocardial infarction*. European Heart Journal, 2018, 00 : 1–33
- [4] Via verde para a vida. *Teste Saúde*. Nº 102 (2013), p. 18-21 [Online]. Available: <file:///C:/Users/MarianaPC/Downloads/i018843.pdf>
- [5] Neumann, Franz-Josef [et al.]. *The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. European Heart Journal, 2018; 00: 1 – 96.
- [6] Caforia, Alida L.P. *Current state of Knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease*. European Heart Journal, 2013, 34: 2636-2648
- [7] Adler Yehuda. *Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases*. European Heart Journal, 2015; 36, 2921–2964
- [8] Jelena-Rima Ghadri, [et al.]. *International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology*. European Heart Journal, 2018; 39: 2032–2046
- [9] Soares – Costa J.T.S. *Nomenclatura e critérios de diagnóstico de cardiopatia isquémica*. Medicina Interna, 2007, 14 (2): 100 - 112
- [10] Metra Marco, [et al.]. *The role of the kidney in heart failure*. European Heart Journal, 2012; 33: 2135–2143
- [11] Correia Luis C. L. [et al.]. *Prognostic Value of GRACE Scores versus TIMI Score in Acute Coronary Syndromes*. Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2014; 103(2):98-106
- [12] Corcoran David [et al.]. *Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: Risk scores, biomarkers and clinical judgment*. International Journal of Cardiology, Heart & Vasculature, 2015; 8: 131–137

- [13] Ferreira, R [et al.]. *Acidente vascular cerebral isquêmico - quais os fatores preditores após síndrome coronária aguda?* XXXVI Congresso Português de Cardiologia, Herdade dos Salgados, abril 2015.
- [14] Ferreira, R [et al.]. *Admission hyperglycemia- an independent predictor of new cardiovascular events in both genders?* Acute Cardiovascular Care: Genebra, outubro 2014
- [15] Pacheco Christine [et al.]. *Why names matter for women: MINOCA/INOCA*. Wiley Clinical Cardiology, 2018; 41:185–193
- [16] Basmah Safdar, MD [et al.] *Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study*. Journal of the American Heart Association, 2018; 7: e009174
- [17] Kang Won Yu [et al.]. *Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe?* International Journal of Cardiology, 2011; 146: 207–212
- [18] Gallindo de Mello Bruno Henrique [et al.]. *Validation of the Killip–Kimball Classification and Late Mortality after Acute Myocardial Infarction*. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2014; 103 (2): 107-117
- [19] Manuila, L., [et al]. Dicionário Médico. 3ª edição, Lisboa: Climepsi Editores, 2004
- [20] Braunwald, Eugene. *Harrison. Manual de Medicina*. 15ª edição: Mc Graw Hill, 2004.
- [21] Guimarães, Rui Campos e Cabral, José A. Sarsfield. *Estatística*. 2ª edição: Mc Graw Hill, 2007.
- [22] Hall, Andreia; Neves, Cláudia e Pereira, António. *Grande Maratona de Estatística no SPSS*. 1ª edição: Escolar Editora, 2011.
- [23] Ibanez, Borja [et al.]. *Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation*. European Heart Journal, 2018; 39: 119–177
- [24] Piepoli, Massimo F. *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. European Heart Journal, 2016; 37: 2315–2381
- [25] Bryman, Alan e Cramer Duncan. *Quantitative Data Analysis with SPSS 12 and 13*. 1ª Edição: Routledge, 2005
- [26] Hair, Joseph F. Jr [et al.]. *Análise multivariada de dados*. 6ª edição: Porto Alegre : Bookman, 2009.
- [27] Agresti, Alan. *An introduction to categorical data analysis*. 2ª edição: Wiley - Interscience, 2007
- [28] Lachin, John M. *Biostatistical Methods*. 1ª edição: Wiley – Interscience, 2000.
- [29] Moore, David S. *The Basic Practice of Statistics*. 2ª edição: Freeman, 2000

[30] Artérias – Toda a matéria. [Online]. Available: <https://www.todamateria.com.br/arterias/>
[Acedido em Setembro 2018]

[31] Roffi, Marco [et al.]. *Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*, European Heart Journal (2016), 37 : 264 - 315